

Aus der Inneren Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses
Berlin-Grunewald

Ärztl. Direktor: Professor Dr. med. Hans Witzgall

Die extrahepatische Ausscheidung des
Diglycolsäure-di-(3-carboxy-2, 4, 6, - trijodanilid)
(Ioglycamid = Bilivistan^R)
und ihre Bedeutung für die Erfassung der aktuellen
Exkretionsfähigkeit der Leber

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Martin Schian

aus Breslau

1960

Aus der Inneren Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses,
Berlin-Grunewald

Ärztl. Direktor: Professor Dr.med. Hans W i t z g a l l

Die extrahepatische Ausscheidung des
Diglycolsäure-di-(3-carboxy-2,4,6, - trijodanilid)
(Ioglycamid = Bilivistan^R)
und ihre Bedeutung für die Erfassung der aktuellen
Exkretionsfähigkeit der Leber.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Martin S c h i a n

aus Breslau

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Professor Dr.med. Hans W i t z g a l l

Korreferent: Professor Dr.med. Dr.sc.h.c. Dr.med.vet.h.c.
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 17. 3. 1968



Inhalt

A	Einleitung	- 2 -
B	Einschlägige Literaturübersicht.	- 4 -
C	Methodik	- 9 -
D	Eigene Versuche.	- 14 -
E	Vergleich von Blutelimination und renaler Ausscheidung des Ioglycamid. . .	- 36 -
F	Die renale Clearance des Ioglycamid. . .	- 38 -
G	Betrachtung der Ergebnisse unter besonderen Gesichtspunkten	- 40 -
H	Diskussion	- 46 -
J	Weitere Aufgabenstellungen	- 59 -
K	Zusammenfassung.	- 61 -
L	Anhang (Tabellen und Abbildungen)	- 66 -
M	Literaturverzeichnis	- 84 -

A Einleitung

Die Röntgenkontrastmittel zur Darstellung der Gallenblase wurden aus der Chromodiagnostik entwickelt. Auch die modernen Röntgenkontrastmittel zur Darstellung der Gallenwege (wie z.B. das Biligraphin^R) werden vorwiegend durch die Leber ausgeschieden, deren Funktion somit eine entscheidende Rolle für die Kontrastmittelfüllung des Gallenwegsystems spielt. In der Klinik wirft eine negative Darstellung der Gallenwege immer die Frage auf, ob eine verminderte Exkretionsleistung der Leber oder eine Erkrankung des Gallenwegsystems vorliegt. Entscheidend kann diese Fragestellung bei dringlicher Diagnostik einer möglichen Cholecysto-Cholangiopathie sein, die in akutem oder subakutem Stadium erfahrungsgemäß die Leberfunktion beeinträchtigt. So wurden aus der klinischen Aufgabenstellung heraus bei verschiedenen Röntgenkontrastmitteln mehr oder minder erfolgreiche Versuche unternommen, gleichzeitig mit der Röntgenuntersuchung durch Verfolgen der Blutspiegel oder einer eventuellen Urinausscheidung bindende Rückschlüsse auf die aktuelle Exkretionsleistung der Leber zu ziehen. Neuerdings scheint sich das Ioglycamid auf Grund der starken Kontrastwirkung, guter Verträglichkeit, der Möglichkeit der gleichzeitigen Darstellung der Gallengänge und Gallenblase und günstigem Ausscheidungsverlauf als besonders brauchbar zu erweisen.

Seine Pharmakodynamik wurde von LANGECKER u.a. (61) tierexperimentell untersucht. TAENZER und KOEPPE (112) haben mit ¹³¹J etikettierter Substanz an 19 lebergallegesunden Patienten die Eliminationsverhältnisse im Vergleich zu Biligraphin im Überblick dargestellt und die Verweildauer im menschlichen Körper bestimmt. Breitere experimentelle Untersuchungen an Gesunden und Kranken liegen über Bilivistan nicht vor.

So ergibt sich die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit:

1. Welche Bluteliminationsrate zeigt Ioglycamid bei Gesunden und bei Leberkranken?
2. Steht die Ausscheidung im Urin dazu in fester Relation?
3. Läßt sich auf Grund der im Urin festgestellten Kontrastmittelmenge
 - a) eine Grenze zwischen normaler und pathologischer Ausscheidung finden?
 - b) eine Grenze angeben, jenseits derer eine negative Darstellung der Gallenwege zu erwarten ist?
4. Gibt es eine brauchbare Nachweismethode, die bei genügender Exaktheit auch noch in einem klinischen Labor durchgeführt werden kann?

Nach eigenen Kenntnissen und Rückfragen bei der Herstellerfirma Schering A.G. Berlin liegen keine derartigen Arbeiten mit dieser Fragestellung vor.

B Einschlägige Literaturübersicht

I. Zur Chemie und Pharmakologie des Ioglycamid (Bilivistan^R)

Die einzelnen Daten lassen sich insbesondere in der Gegenüberstellung der Röntgenkontrastmittel Biliselectan^R(=B.S.)*, Biligraphin^R(=B.G.)* und Bilivistan^R(=B.V.)* aus der Tabelle 1 entnehmen.

Das Bilivistan^R ist ein Gemisch des Natrium und Methylglucaminsalzes von Diglycolsäure-di-(3-carboxy-2,4,6, - trijodanilid) im Verhältnis 4 : 6, das in der handelsüblichen 50 %igen Lösung 10 g Wirkstoff enthält. Es wird sowohl von pharmakologischer Seite: ["Die Fortsetzung der Untersuchungen trijodierter Acylaminobenzoessäuren (91) hat im Ioglycamid zu einer Verbindung geführt, die hinsichtlich Verträglichkeit und Verlauf der Ausscheidung in der Galle dem Iodipamid (Biligraphin^R) überlegen ist", zitiert nach LANGECKER u.a. (61)], als auch von klinischer Seite (47, 98, 13, 32, 40, 8, 29) durch starke Kontrastwirkung, gute Verträglichkeit und Möglichkeit der gleichzeitigen Darstellung von Gallenwegen und Gallenblase dem B.G. als überlegen, zumindest aber als gleichwertig angesehen.

Für die vorliegende Fragestellung ist für B.V. hervorzuheben:

1. Die parenterale Applikationsmöglichkeit (Tab.1, Punkt 3)
2. Die experimentell nicht feststellbare Verstoffwechselung (Punkt 11) und nicht nachweisbare Resorption aus dem Darm (Punkt 10)

* Im folgenden Text werden die angegebenen Abkürzungen verwandt.

3. Die beschleunigte Ausscheidung, die auf einem vor allem dem B.G. gegenüber größeren Harnanteil beruht, bei geringerer Ausscheidung über den Stuhl, was sich röntgenologisch durch häufigere Darstellung der Nieren bestätigen läßt (Punkt 5, 6, 14, 17).
4. Die starke Kontrastwirkung (Punkt 16) bei erhöhtem Jodgehalt (Punkt 2).
5. Die gute Verträglichkeit (Punkt 8, 15).

II. Einschlägige Arbeiten mit früheren Kontrastmitteln

1. Tetraiodphenolphthalein

Die Untersuchung mit Gallenröntgenkontrastmitteln ging aus chromodiagnostischen Methoden zur Erfassung der exkretorischen Leistung der Leber hervor. Wegweisend für die Chromodiagnostik waren dabei die Arbeiten von TADA und NAKASHIMA (110); DELPRAT u.a. (23); ROSENTHAL und FALKENHAUSEN (93); LEPEHNE (64); FENSTERMANN (30); ROGGENSTROH (92); ROSENTHAL und WHITE (94).

Den entscheidenden Schritt zur Röntgendiagnostik taten GRAHAM, COLE u.a. (39). Von ihnen wurde auch die Verbindung von Röntgenuntersuchung und Leberfunktionsprobe versucht.

Diese Untersuchungen mit einer dem Tetraiodphenolphthalein isomeren Substanz wie auch die von HOESCH (45) mit Tetraphenolphthalein scheiterten am Fehlen genauer Nachweismethoden und der Unverträglichkeit der Substanzen.

2. Biliselectan^R

Ein weiterer Fortschritt war die Entwicklung des oralen Kontrastmittels Biliselectan^R(B.S.) (Priodax USA) durch DOHRN und DIEDRICH (24) (Schering AG.) mit der Bindung des kontrastgebenden Elementes Jod an eine hepatotrope Schiene (63, 90). Die pharmakologischen Untersuchungen von JUNKMANN (53) und die klinischen Arbeiten von BRESCH (15), BÖTTNER und SCHLEGEL (12) lassen seine Vorteile gegenüber dem Tetraiodphenolphthalein klar erkennen. Arbeiten über Leberfunktionsproben mit Röntgenkontrastmitteln wurden in erster Linie von OESER und BILLION (76, 77) unter Verwendung von markiertem B.S. wieder aufgenommen.

Zahlreiche klinische und experimentelle Arbeiten (Lit.s.Tab.1), besonders die von OEFF u.a. (75), lassen allerdings klar erkennen, daß B.S. zur Erfassung der Exkretionsleistung der Leber nicht herangezogen werden kann. Die Unbrauchbarkeit des B.S. ist in erster Linie bedingt durch enterohepatischen Kreislauf und Verstoffwechselung (s.Tab.1).

Die weiteren oralen Kontrastmittel weisen bis auf erhöhte Kontrastgebung und bessere Verträglichkeit dieselben entscheidenden Nachteile auf (1, 16, 22, 31, 41, 46, 49, 67, 68, 80, 84, 97, 99).

3. Biligraphin^R

Erfolg versprachen diese Versuche erst mit dem intravenös zu verabfolgenden B.G. (Schering AG. Berlin), wie schon aus grundlegenden Versuchen von LANGECKER u.a. (60) hervorgeht. Weitere experimentelle und klinische Arbeiten zeigen die großen Vorteile des B.G. gegenüber dem B.S. (Lit.s.Tab.1).

Besonders FROMMHOLD (34), GAEBEL und TESCHENDORF (36) heben die große Leistungsfähigkeit des B.G. in der Röntgendiagnostik hervor und weisen auf die Möglichkeit einer Leberfunktionsprobe durch Erfassung der B.G.-Ausscheidung hin.

Als erste befaßten sich WITZGALL und TREBBIN (117) mit dem B.G. als Chromodiagnostikum. Sie fanden eine feste Relation zwischen Bluteliminationsrate und Harnausscheidung des Kontrastmittels und stellten dar, wie wertvoll die Messung der Urinausscheidung des B.G. für eine Leberfunktionsprobe und die Klärung der negativen Röntgendarstellung ist.

PANNHORST und HAJOWSKY (86) sowie PAHL (85) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. LEUPOLD und HEUCK (65) befaßten sich mit den zahlreichen Fehlerquellen, die in die Untersuchung der B.G.-Elimination eingehen können, OTT u.a. (83) mit den Schwierigkeiten der Beurteilung der quantitativen B.G.-Ausscheidung bei den verschiedensten Krankheitsbildern.

Mit den Ursachen des negativen Cholecysto-Cholangiogramms haben sich die genannten und zahlreiche andere Autoren unter den verschiedensten Gesichtspunkten befaßt (3, 5, 6, 16, 20, 37, 50, 51, 52, 72, 106, 111, 114).

Hinsichtlich der Leberfunktionsstörung wollen PAHL (85), BUCHTALA und WALTER (16) in einer röntgenologisch erfaßbaren Spätausscheidung über die Leber bzw. in einer zweiten Ausscheidungsphase ca. 24 Std.p.i. ein Zeichen einer Leberinsuffizienz sehen, während WILDHACK und BOHLIG (114) die Nierenanfärbung ab 2 Stunden nach der Injektion als Zeichen einer Leberfunktionsstörung werten.

ALPI und PALIAGA (3), MÖCKEL (72), BARGON (6) untersuchten besonders die Beziehungen zwischen Ausfall der Röntgenuntersuchung und den klinischen Leberfunktionsproben.

HORNYKIEWITSCH (50), TAENZER (111) und BARGON (6) stimmen darin überein, daß ein negatives Cholecysto-Cholangiogramm

Ausdruck einer Leberinsuffizienz ist.

Aus den vorangegangenen Ausführungen folgen die Voraussetzungen, die ein Kontrastmittel zur gleichzeitigen Erfassung der aktuellen Exkretionsleistung der Leber und damit zur Klärung der negativen Darstellung des Gallenwegsystems erfüllen muß (113, 117, 86) :

1. parenterale Applikationsmöglichkeit zur Ausschaltung unterschiedlicher Resorption aus dem Darm
2. keine oder nur geringe Verstoffwechselung
3. keine Rückresorption aus dem Darm zur Ausschließung eines enterohepatischen Kreislaufs
4. starke Röntgenkontrastwirkung
5. Ausscheidung hauptsächlich über die Leber und möglichst in fester Relation dazu über die Nieren
6. schnelle Ausscheidung aus dem Organismus
7. gute Verträglichkeit.

Bilivistan^R erfüllt, wie unter B,I dargestellt, weitgehend diese Voraussetzungen, wobei Punkt 5, also seine Ausscheidung über Leber und Nieren, noch besonders untersucht werden muß. Es ist damit zur Klärung der einleitend dargestellten Aufgabe geeignet. Entsprechende Arbeiten liegen bisher nicht vor.

C Darstellung und Beurteilung der angewandten Methode
zum Nachweis des Ioglycamid (B.V.)

I. Allgemeine Versuchsanordnung

Der chemische Nachweis des B.V. erfolgt durch quantitative Erfassung des Jodanteils nach Überführung der organischen Verbindung in anorganische Bestandteile. Aus dem Jodanteil läßt sich die Menge des B.V. errechnen, wobei der physiologische Jodgehalt der Körperflüssigkeiten wie auch die äußerst geringe Dejodierung des B.V. vernachlässigt werden können. Dabei sind verschiedene Methoden von zahlreichen Autoren angegeben worden (z.B. 56, 101, 102, 59, 82, 103).

Bei der Veraschung erwies sich als einfachstes die Verbrennung der Substanz in Sauerstoffatmosphäre nach SCHÖNIGER (101), für Flüssigkeiten modifiziert nach LANGECKER (59). Der Jodnachweis erfolgte in der üblichen Weise. Die eigenen Versuche wurden angelehnt an das Verfahren von LANGECKER.

II. Benötigte Reagentien

1. Oxydationsgemisch: 10 g KNO_3
18 g K_2CO_3
12 g Na_2CO_3 (wasserfrei)
auf 2 l Aqua bidest.
2. 50 % Phosphorsäure p.a.
3. $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (nach Sörensen) in Substanz
4. Methylorange 0,1 % (wässrig)

5. Lösung aus Eisessig und reinem Brom 8 : 1 p.a.
(möglichst Jodgehalt unter 20 mg%)
6. Konzentrierte Ameisensäure p.a.
7. 8n H_2SO_4 p.a.
8. KJ (in Substanz) p.a.
9. Stärke 1 %
10. n/10 bzw. n/100 Na-Thiosulfatlösung p.a.
11. n/10 bzw. n/100 KJO_3 Lösung p.a.
12. Aschefreie Rundfilter $\varnothing$ 3,5 cm
13. Kollodium 4 % in Aether
14. 1n NaOH p.a.

ad 10 und 11: Die n/100 Lösungen wurden für jeden Versuch neu angesetzt, 10 gegen 11 stets neu eingestellt.

III. Die Durchführung im Einzelnen

Kegel, gebildet aus (12), überzogen mit einer dünnen Schicht (13), werden an einem 10 cm langen Palladiumdraht ($\varnothing$ 1 mm) aufgehängt, der an dem einen Ende umgebogen und am anderen Ende in einen Schliffstopfen eingeschmolzen ist.

0,5 ccm der kontrastmittelhaltigen Flüssigkeit werden in die Filterkegel einpipettiert, pro Probe 1 Tropfen (14) zugefügt (pH 8-10) und bei 60 - 80°C gründlich getrocknet (ca. 16 Stunden).

Zum Anzünden wird ein dünner Filterstreifen an der Stelle, wo das Filterpapier mehrschichtig ist, eingeführt. Nach

dem Anzünden wird der Schliffstopfen möglichst schnell in einen mit O_2 gefüllten, mit 25 ccm (1) beschickten Schliffkolben (500 ccm, 15 cm Höhe) fest eingedrückt, dessen Hals vorher mit einigen Tropfen der Vorlage benetzt worden ist (Explosionsgefahr!). Nach vollständigem Abbrennen des Papiers werden die Verbrennungsgase durch Schütteln absorbiert. Beim Herausnehmen wird der Kolben mit (1) abgespült und auf etwa 50 ccm aufgefüllt.

Die erhaltene Lösung säuert man mit (2) gegen (4) auf einen Tropfen genau an und fügt dann (3) bis zum Farbumschlag hinzu, um den richtigen pH für die folgende Oxydation mit (5) zu haben.

Unter dem Abzug pipettiert man mit Sicherheitspipette 1,8 cm (5) ein und schüttelt kräftig, bis die Lösung tief rotbraun gefärbt ist und darüber rotbraune Dämpfe stehen. Der Kolben muß 5 Minuten stehen. Nach erneutem Schütteln werden 1,5 cm (6) einpipettiert und so lange geschüttelt, bis die Lösung völlig farblos ist und sich keine Bromreste mehr erkennen lassen.

Durch Zugabe von 1 ccm (7) und einigen Körnchen (8) wird elementares Jod freigemacht und mit (10) gegen (9) titriert (mit Mikrobürette).

IV. Hinweise auf Grund eigener Erfahrungen

1. Es empfiehlt sich, die Tropfengröße der Mikrobürette möglichst klein zu halten (z.B. durch eine am Hahn angebrachte Injektionskanüle), da bei normaler Mikrobürette 1 Tropfen n/10 Na-Thiosulfat bereits ca. 80 γ Jod entsprechen kann.

2. Zur Verringerung des Materialaufwandes und der Platzeinnahme beim Trocknen der Proben kann man den Filterkegel

an einen 5 cm langen Palladiumdraht aufhängen, der an beiden Enden umgebogen ist, und diesen mit dem einen Ende in ein entsprechendes Gestell einhängen. Nach dem Trocknen kann dann ein Stopfen mit kurzem eingeschmolzenen Palladiumdraht, an den die getrocknete Probe angehängt wird, für viele Proben verwendet werden.

V. Versuche zur Überprüfung der Methode und Feststellung der Fehlergrenzen

Dazu ist die Kenntnis folgender Werte wichtig:

1. Das zur Oxydation verwendete Brom enthält maximal 20 mg % Jod. Das sind 40 γ Jod pro Ansatz.
2. 1 ml Bilivistan ^R enthält 276 mg Jod.
3. Der Reagentienleerwert wurde bestimmt:
er beträgt $47 \pm 7 \gamma$ Jod.
Der Leerwert mit Verbrennung des Urin bzw. Serums ohne Kontrastmittelgehalt beträgt
Harn : 42 $\pm 5 \gamma$ Jod
Serum : 45 $\pm 6 \gamma$
4. Der Genauigkeitsbereich in mg % Jod.
Es wurden genau definierte Kontrastmittellösungen mit
a) Urin und b) Serum hergestellt und die Genauigkeit der Methode und die Fehlerbereiche mit mindestens 20 Mehrfachwerten bei folgenden Konzentrationen untersucht.

a) Urin

bei	6,8 mg % Jod im Urin	$\pm$	0,51 mg % Jod
"	55,2 " " " " "	$\pm$	1,9 " " "
"	552,0 " " " " "	$\pm$	11,8 " " "
"	828,0 " " " " "	+ 55,0 $\pm$ 15	" " "

b) Serum

bei	6,8	mg % Jod im Serum	$\pm$ 0,53	mg % Jod
"	11,04	" " " " "	$\pm$ 0,3	" " "
"	16,52	" " " " "	$\pm$ 0,73	" " "
"	110,40	" " " " "	$\pm$ 7,0	" " "

VI. Die Fehlerbreite

Nach obigen Versuchen ergab sich also für die mittleren Bereiche, wo die meisten Bestimmungen lagen, eine maximale Fehlergrenze unter $\pm$ 5 %, bei höheren und niedrigeren Werten eine Fehlergrenze unter $\pm$ 10 % der jeweils bestimmten Menge. Im Rahmen der Gesamtergebnisse ist diese Fehlergrenze absolut erträglich.

In den eigenen Untersuchungen wurde für sämtliche zu bestimmenden Proben 2 - 4 Ansätze gemacht. Bei Serumbestimmungen wurden Abweichungen bis zu 12% Jod, bei Urinbestimmungen Abweichungen bis zu 20% Jod der Mehrfachwerte noch zugelassen. Außerdem wurden bei zu erwartender hoher B.V.-Urinausscheidung stets Verdünnungen hergestellt, der Urin für Nachuntersuchungen alkalisiert und verschlossen aufbewahrt.

D Eigene Versuche

Es wurden Blutelimination und Harnausscheidung des Bilivistan^R an gesunden und kranken Versuchspersonen überprüft.

I. Allgemeine Versuchsbedingungen

Es galten für die Versuchspersonen folgende Bedingungen, entsprechend einer röntgenologischen Untersuchung:

1. Abends vor der Untersuchung flüssige Kost.
2. Der liegenden, nüchternen Versuchsperson wurden 20 ml einer 50 % B.V.-Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff, im Zeitraum von 4 Minuten in die Cubitalvene injiziert. Ca. 5 Minuten vorher mußte die Blase entleert werden zur Leerwertbestimmung und besseren Beurteilung der Ausscheidung.
3. Die Patienten blieben während des röntgenologischen Untersuchungsganges liegen und nüchtern (2-3 Stunden). Die Gesunden lagen noch eine halbe Stunde und mußten bis 2 Stunden nach der Injektion nüchtern bleiben.
4. Die Urinproben wurden bei den Gesunden im Zeitraum von 1/2 - 7 1/2 Stunden, bei den Kranken im Zeitraum von 1 - 8 Stunden nach der Injektion stündlich gesammelt.
5. Die Blutentnahmen aus den Venen erfolgten:
1/2, 1, 1 1/2, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 Stunden p.i.
6. Die Flüssigkeitsmenge wurde hinreichend standardisiert.

0 - 4 Stunden p.i. max.	200 ccm
0 - 8 " " "	200 ccm
0 - 24 " " " nach Wunsch	

ad 4 und 5: Im Laufe der Untersuchungen wurde die Zahl der Werte wesentlich verringert

Bei den Gesunden wurde streng darauf geachtet, daß anamnestisch keinerlei Anzeichen einer hepatobiliären Störung vorlagen. Zusätzlich wurden noch die üblichen Leberfunktionsproben möglichst kurz vor der Untersuchung gemacht, teilweise auch der Bromsulphalein-Test, Galactoseausscheidung und Blindpunktion. Dabei ist darauf hinzuweisen, daß diese Bestimmungen an verschiedenen Krankenhäusern angestellt wurden und dadurch unterschiedliche Bewertung nicht vermeidbar war.

Bei Kranken waren die Untersuchungen weitgehend von der klinischen Indikation bestimmt. Es wurde fast immer das Abklingen des akuten Schubes abgewartet. Hyperbilirubinämie ab 2 mg % wurde als Kontraindikation sowohl für die röntgenologische als auch für die eigene Untersuchung gewertet.

Die Versuche wurden an 45 Personen durchgeführt. Die klinischen Diagnosen sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

	<u>Anzahl der Fälle</u>
1. Keine klinisch nachweisbaren Erkrankungen	6
2. Erkrankungen im Oberbauch ohne nachweisbaren Leberschaden	4
3. Fettleber nach Alkoholabusus	5
4. Zustand nach Hepatitis	4
5. Chronische Hepatitis	5
6. Übergang zur Cirrhose	3
7. Lebercirrhose	4
8. Lebermetastasen	2
9. Cholangitis	1
10. Chronische Cholecystitis (± Cholelithiasis) ohne Leberbeteiligung	6
11. Chronische Cholecystitis (± Cholelithiasis) mit Leberbeteiligung	5

Die klinischen Diagnosen erfassen aber keinesfalls immer den augenblicklichen Funktionszustand der Leber. Es wurde daher mehr Gewicht auf den Grad der Einschränkung in der Leberfunktion gelegt und dieser mit den behandelnden Ärzten diskutiert, wobei nach klinischem Ermessen folgende Einteilung vorgenommen wurde, die eine nähere Beziehung zu der gestellten Aufgabe hat.

Gruppe		Anzahl der Fälle	Tabelle
Ia, Ib	Klinisch Lebergesunde	11	2, 4
II	Patienten mit kompensiertem Leberschaden	13	5
III	Patienten mit beginnender bis vollständiger Dekompen- sation (Leberinsuffizienz)	7	6
IV	Patienten mit chronischer Cholecystitis (± Cholelithiasis) mit eingeschränkter Leber- funktion	5	7
V	Patienten mit chronischer Cholecystitis (± Cholelithiasis) und intakter Leberfunktion	6	8
VI	Sonstige Einzelfälle	3	9

II. Untersuchung der Urinausscheidung an Gesunden und Leberkranken

1. Versuche an Gesunden

a) Untersuchungen an 6 gesunden Versuchspersonen

(Gruppe Ia)

- α) Die Sammlung der Harnportionen erfolgte wie oben angegeben.
- β) Der Verlauf der prozentualen Ausscheidung und die summierten Werte sind aus Tabelle 2 zu entnehmen.
- γ) Die prozentuale Ausscheidung der ersten 3 1/2 Std.p.i. liegt zwischen
11,54 und 15,22 % der Eingabe,
der folgenden 4 Std.p.i. zwischen
0,95 und 2,22 % der Eingabe,
innerhalb von 7 1/2 - 24 Std.p.i. unter 1 % d.E.
Die Hauptmenge wird also in den ersten 3 1/2 Std.p.i. ausgeschieden.

Es ist klar ersichtlich, daß bis 8 Std. nach der Injektion von Gesunden nicht mehr als 18 % des intravenös gegebenen Bilivistans ausgeschieden werden.

Einen tieferen Einblick in die Ausscheidungsverhältnisse gibt die Errechnung der Mittelwerte der Ausscheidung im Zeitraum von 0 - 3 1/2 Std.p.i. = 13,72 %
und 3 1/2 - 7 1/2 Std.p.i. = 1,47 %

und die Darstellung des Quotienten aus beiden Werten. Aus der Höhe des Quotienten (Q),

prozentuale B.V.-Urinausscheid.in der 1.Urinportion
$$Q = \frac{\text{prozentuale B.V.-Urinausscheid.in der 1.Urinportion}}{\text{prozentuale B.V.-Urinausscheid.in der 2.Urinportion}}$$

der das Verhältnis der B.V.-Urinausscheidung in den beiden Sammelabschnitten wiedergibt, kann auf den zeit-

lichen Ausscheidungsverlauf geschlossen werden.
So zeigt der hohe Quotient bei Gesunden,

$$Q = \frac{13,72 \text{ (0 - 3 1/2 Std.p.i.)}}{1,47 \text{ (3 1/2 - 7 1/2 Std.p.i.)}} = 9,3$$

daß ein hohes Ausscheidungstempo vorliegt und in dem ersten Sammelabschnitt die Hauptmenge ausgeschieden wurde. Eine Erniedrigung des Quotienten bedeutet eine verzögerte Ausscheidung des B.V. im Urin.

b) Der Ausscheidungsverlauf

- α) Zur Frage der Verringerung der Anzahl der Harnportionen wurde auch noch bei 5 Patienten der stündliche Ausscheidungsverlauf untersucht.
- β) Der Verlauf der prozentualen Ausscheidung und die summierten Werte sind aus Tabelle 2 und 3 zu entnehmen.
- γ) Es zeigt sich, daß zwischen den stündlichen und den summierten Werten
0 - 4 Std.p.i.
4 - 8 Std.p.i.
kein markanter Unterschied für die Beurteilung der Ausscheidungen zu finden ist. Die summierten Werte lassen eine hinreichende Aussage zu.

c) Injektionsgeschwindigkeit und Ausscheidung

Im Laufe der vorangegangenen Versuche war die Frage aufgetaucht, ob eine größere Injektionsgeschwindigkeit entscheidenden Einfluß auf die prozentuale Urinausscheidung und die röntgenologische Darstellung hat. Zur Klärung wurde folgender Versuch angestellt:

Untersucht wurde die B.V.-Ausscheidung über die Nieren bei einer Versuchsperson aus Gruppe I, Fall A, und im Eigenversuch (Gruppe II, Fall G) nach intravenöser Gabe von

20 ml 50 %iger B.V.-Lösung entsprechend 10 g Wirkstoff innerhalb genau einer Minute. Die Injektion erfolgt im Liegen, die Personen blieben bis 2 Stunden p.i. nüchtern. Maximale Flüssigkeitsaufnahme 200 ccm im Zeitraum der Untersuchung.

Das Ergebnis ist der folgenden Tabelle zu entnehmen. Sie zeigt einen Vergleich der B.V.-Ausscheidung im Urin bei Fall A und Fall G bei verschiedener Injektionsgeschwindigkeit. Die Angaben der B.V.-Menge erfolgen in % der zu Versuchsbeginn injizierten B.V.-Dosis von 10 g.

Fall	Injekt. zeit (Min.)	B.V.-Urinausscheid. innerhalb von		Injekt. zeit (Min.)	B.V.-Urinaussch. innerhalb von	
		0-1 1/2	1 1/2-3 1/2 Std.p.i.		0 - 2	2 - 4 Std.p.i.
A	4	9,51 % der Dosis	2,02 %	1	2 % der Dosis	1,83 %
G	7	12,1 % der Dosis	4,8 %	1	17,5 % der Dosis	3,2 %

Es zeigt sich, daß sich im Fall A die Ausscheidung um 7,51 % im ersten Abschnitt und um 0,19 % im zweiten Abschnitt der Untersuchung verringert hat, insgesamt also um 7,7 %.

Im Fall G resultierte eine Erhöhung der Ausscheidung von 5,4 % im ersten Abschnitt, eine Verringerung um 1,6 % im zweiten Abschnitt der Untersuchung, insgesamt also eine geringe Erhöhung von 3,8 %, bei einer Differenz der Injektionsgeschwindigkeit von 6 Minuten.

Es ist also kaum anzunehmen, daß Schwankungen in der Injektionsgeschwindigkeit von maximal 2 Minuten (also Injektionsdauer 3 - 5 Min.), wie sie in den eigenen Untersuchungen bei Patienten in geringem Maße vorkamen, einen entscheidenden Einfluß auf die prozentuale Harnausscheidung oder gar röntgenologische Darstellung des Gallsystems haben können.

d) Zusammenfassend ergibt sich:

- α) Die renale Ausscheidung des B.V. überschreitet bei Gesunden eine bestimmte Grenze von 18 % innerhalb von 8 Std.p.i. nicht.
- β) Der hohe Quotient
- $$Q = \frac{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung } 0 - 3 \frac{1}{2} \text{ Std.p.i.}}{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung } 3 \frac{1}{2} - 7 \frac{1}{2} \text{ Std.p.i.}}$$
- zeigt ein rasches Ausscheidungstempo in den ersten Stunden an.
- γ) Zur Beurteilung der B.V.-Urinausscheidung reicht die Sammlung von 2 Harnportionen 0 - 4 Std., 4 - 8 Std. und zur Kontrolle 8 - 24 Std.p.i. völlig aus.
- δ) Geringe Schwankungen in der Injektionsgeschwindigkeit haben keinen Einfluß auf die Untersuchungen bei Patienten.

2. Versuche an Kranken

a) Untersuchungen an 5 Patienten mit Erkrankungen des Oberbauches ohne klinisch angenommene Leberschädigung (Gruppe Ib)

- α) Der Urin wurde im Zeitraum von 0 - 4, 4 - 8, 8 - 24 Std.p.i. gesammelt.
- β) Die erhaltenen Werte sind aus Tabelle 4 ersichtlich.
- γ) Die prozentuale Urinausscheidung der ersten 4 Std. liegt zwischen 9,1 % und 20,1 %, im Mittel = 14,53 %, der zweiten 4 Std. zwischen 1,33 % und 3,9 %, im Mittel = 2,49 %. Die summierten 8-Std.-Werte steigen auf 22,04 %, die 8 - 24 Std.-Werte liegen zwischen

0,96 - 4,96 %.

Es ergibt sich ein Quotient

$$Q = \frac{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung 0 - 4 Std.p.i.}}{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}} = 5,1.$$

- δ) Die Röntgenbefunde sind positiv und klinisch unauffällig.
- ε) Die klinischen Diagnosen und Befunde sind aus Tabelle 4 ersichtlich. Eine Leberbeteiligung in den Fällen 22, 5, 15 war weder durch klinische Befunde noch durch die eigenen Untersuchungen zu objektivieren. Allerdings scheint eine geringe Verzögerung der Ausscheidung vorhanden zu sein. Auffällig ist der hohe 24-Std.-Wert im Fall 15.

Bei Patient 9 lag ein abdomineller Schmerzzustand nach Genuß unverträglicher Speisen vor, Patient 1 litt unter starken Schmerzen, bedingt durch eine Narbenhernie. Beide zeigen eine erhöhte B.V.-Urinausscheidung gegenüber den Gesunden (Tabelle 2).

- ξ) Es zeigt sich also in dieser Gruppe gegenüber den Gesunden eine insgesamt leicht erhöhte B.V.-Urinausscheidung bei geringfügig verzögertem Ausscheidungs-tempo. Da nach klinischen Angaben keinerlei Anzeichen für eine Leberzellschädigung in dieser Gruppe vorliegt, spricht diese erhöhte Ausscheidung für eine passagere Einschränkung der Exkretionsleistung, vermutlich infolge einer Störung der Leberdurchblutung.

b) Untersuchungen an 13 Patienten mit kompensiertem Leberschaden (Gruppe II)

- α) Die Sammlung der Urinportionen erfolgte wie unter a)α).
- β) Die Werte sind der Tabelle 5 zu entnehmen.
- γ) Die ersten und die zweiten 4-Std.-Werte zeigen

steigende Tendenz. Das kommt besonders in den summierten 8 Std.-Werten zum Ausdruck, die kontinuierlich zunehmen.

0 - 4 Std. = 10,6 - 25,6 %, im Mittel = 16,2 %

4 - 8 Std. = 1,07 - 9,8 %, im Mittel = 4,6 %

0 - 8 Std. = 14,5 - 32,77 %,

8 - 24 Std. = 0,44 - 5,34 %.

Es ergibt sich ein Quotient

$$Q = \frac{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung 0 - 4 Std.p.i.}}{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}} = 3,5$$

Besonders die 8 Std.-Werte liegen dabei teilweise noch im Rahmen der bei Gesunden und klinisch Lebergesunden gefundenen Werte, gehen aber dann weit darüber hinaus. Der Quotient ist erniedrigt.

- δ) Bei einer B.V.-Ausscheidung in den ersten 4 Stunden von 18,7 % der Dosis und einem 0 - 8 Std.-Wert von 23,3 % der Dosis beginnen die Röntgenaufnahmen flau oder negativ zu werden.
- ε) Die klinischen Diagnosen sind aus Tabelle 5 zu ersehen. Im Fall 31 spricht das negative Cholecystogramm für die chronische Cholecystitis, im Vordergrund steht jedoch die Fettleber, wie der hohe Bromsulphalein-Test und die bioptische Kontrolle zeigen.

Bei Patient 10, 7, 35 und 20 handelt es sich um die Folgen des chronischen Alkoholabusus, wobei der Funktionsbefund im Fall 10 keinen, im Fall 35 einen sehr geringfügigen und im Fall 20 einen etwas ausgeprägteren Leberschaden zeigt.

Bei Patient 6, 33 und G lagen posthepatitische Zustände verschiedenen Ausmaßes vor. Im Fall 33 war die Hepatitis gerade abgeklungen, im Fall G bestand seit Jahren nur noch eine Belastungshyperbilirubinämie.

Bei den bisher besprochenen Fällen gehen die sonstigen klinischen Befunde bis an die Grenze des Normalen.

Im Fall 26 ist wohl weniger die geringfügige Metastasierung als viel mehr eine Nierenausscheidungsinsuffizienz (nur 100 ml in 8 Std.) Ursache für die geringe B.V.-Ausscheidung.

Bei Patient 30 handelt es sich nach klinischem Bild, Bromsulphalein-Test und bioptischem Befund bereits um eine eindeutige Leberfunktionsstörung.

Schwere Leberschäden mit unsicherer chronischer Verlaufsform bei deutlicher Funktionseinschränkung zeigen die Fälle 25, 29 und 18, dabei lag im Fall 25 eine klinisch kompensierte Cirrhose, im Fall 18 bereits Zeichen einer beginnenden Dekompensation mit Palmarerythem und Spider am Stamm vor. Die Punktionbefunde entsprechen weitgehend dem Grad der starken Funktionseinschränkung.

Die 8 Std.-B.V.-Urinausscheidung geht dem klinisch festgestellten Grad der Leberfunktionseinschränkung parallel. In den Fällen 31, 10, G, 7, 35, 6 bleibt die Ausscheidung (bis 20,13 % 8 Std.p.i.) im Rahmen der bei Gruppe Ib festgestellten Ausscheidung.

In den Fällen 33, 20 und 30 liegt sie bereits darüber (bis 23,3 % 8 Std.p.i.), wobei es sich im Fall 30 fragt, ob die Ausscheidung nicht zu niedrig erscheint.

Extrem hohe Ausscheidung weisen Fall 25, 29 und 18 auf (ab 29,6 % 8 Std.p.i.).

5) Zusammenfassend ergibt sich für die Gruppe II:

1. Es resultiert insgesamt eine beträchtliche Erhöhung der B.V.-Urinausscheidung, die parallel zur Schwere der Leberfunktionsstörung geht. Der

niedrige Quotient

$$Q = \frac{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung 0 - 4 Std.p.i.}}{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}}$$

deutet auf ein stark verlangsamtes Ausscheidungs-tempo.

2. Bei noch kompensierter Leberfunktionseinschränkung findet sich eine stark pathologische B.V.-Ausscheidung von mindestens 29,6 % der Dosis. Die Grenze, ab der von der Ausscheidung auf einen eindeutigen Leberschaden geschlossen werden kann, liegt aber unter Berücksichtigung der Fälle 33, 20 und 30 sicher tiefer (bei ca. 25 %).
3. Oberhalb dieser Grenze finden sich auch die durch Leberfunktionsstörungen verursachten, diagnostisch nicht verwendbaren Röntgenbilder bzw. extrem flau oder negative Befunde.

c) Untersuchung der B.V.-Urinausscheidung an 7 Patienten mit beginnender bis vollständiger Dekompensation

(Leberinsuffizienz) (Gruppe III)

- α) Der Urin wurde in den üblichen Zeitabständen gesammelt.
- β) Die erhaltenen Werte sind aus Tabelle 6 zu ersehen.
- γ) In den ersten und zweiten 4 Std.-Werten, besonders aber in den summierten 8 Std.-Werten, ist ein weiteres fast kontinuierliches Ansteigen zu verzeichnen.

0 - 4 Std. = 24,8 - 36,6 %, im Mittel = 29,32 %
4 - 8 Std. = 3,15 - 22,3 %, im Mittel = 10,93 %.

Der Quotient

$$Q = \frac{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 0 - 4 Std.p.i.}}{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}} = 2,7.$$

Die 8 - 24 Std.-Werte liegen extrem hoch, zwischen 6,6 und 14,9 %.

Die starke Erhöhung der Ausscheidung bei beträchtlich verlangsamter B.V.-Ausscheidung ist klar ersichtlich. Sie geht weit über die bisher gefundenen Werte hinaus.

- d) Sämtliche Röntgenaufnahmen sind vom klinischen Standpunkt als nicht verwendbar zu bezeichnen.
- e) Die klinischen Diagnosen sind aus Tabelle 6 ersichtlich. Im Fall 24 wurde der Tumor-Verdacht autoptisch bestätigt.

Bei den Patienten 32, 3, 37 handelt es sich um histologisch und klinisch gesicherte akute Schübe einer chronischen Hepatitis verschiedenen Ausmaßes, wobei im Fall 3 und 37 schon an einen Übergang zur Cirrhose gedacht werden mußte.

Die Patienten 17 und 23 befanden sich im Stadium der völligen Leberinsuffizienz mit schwerem Ascites, Ödemen und Oesophagusvarizen.

Im Fall 38 lag totale Leberinsuffizienz mit Coma hepaticum vor. Punktions- und klinische Befunde zeigen den hohen Grad des Leberschadens.

Auffällig hinsichtlich der B.V.-Urinausscheidung ist nur Fall 32 mit seinem niedrigen zweiten 4 Std.-Wert und dem stark erhöhten 24 Std.-Wert. Im ganzen steigt der 8 Std.-Wert parallel zur Schwere der Erkrankung.

§) Zusammenfassend ergibt sich folgendes:

1. Die beträchtliche Erhöhung der B.V.-Urinausscheidung über 34 % der Dosis 8 Std.p.i. bei stark verlangsamtem Ausscheidungstempo entspricht dem Grad der Leberfunktionseinschränkung.
2. Die Röntgenbefunde sind flau bzw. negativ und für die klinische Diagnosestellung unbrauchbar.

3. Die Ergebnisse dieser Fälle schließen sich mühelos an die der Gruppe II an.

d) Versuche an 5 Patienten mit chronischer Cholecystitis
(mit und ohne Cholelithiasis) mit eingeschränkter
Leberfunktion (Gruppe IV)

α) Die Sammlung der Urinportionen erfolgte wie üblich.

β) Tabelle 7 zeigt die gefundenen Werte.

γ) Die erhöhten Werte der ersten 4 Std.p.i.

= 18,2 - 25,6 %, im Mittel = 22 %

und die erhöhten Werte der zweiten 4 Std.p.i.

= 3,52 - 9,9 %, im Mittel = 7,7 %

steigen fast kontinuierlich an, was besonders in den summierten 8 Std.-Werten zum Ausdruck kommt. Sie liegen im Rahmen der unter b) (Gruppe II) als eindeutig pathologisch bezeichneten Ergebnisse. Entsprechend sind die 24 Std.-Werte erhöht, der Quotient

$$Q = \frac{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 0 - 4 Std.p.i.}}{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}}$$
 mit 2,8
sehr niedrig.

δ) Die Röntgenbefunde sind entsprechend der B.V.-Urinausscheidung flau bzw. negativ. Unerklärlich ist der positive Befund im Fall 14.

ε) Die klinischen Diagnosen sind aus Tabelle 7 zu entnehmen.

Im Fall 28 bestand auf Grund von schlechtem Allgemeinzustand, dem erhöhten Bromsulphalein-Test und dem langen chronischen Verlauf der Verdacht auf eine Leberbeteiligung. Bei Patient 27 stand die Stauung mit zunehmendem Ikterus bei fraglicher Choledocholithiasis im Vordergrund. Im Fall 36 ist der Leberschaden auf eine Fleischvergiftung zurückzuführen, die eine ständige

Verschlechterung des Befindens zur Folge hatte. Im Fall 14 bestand außer chronischer Cholecystitis der Verdacht auf Lebermetastasen. Der positive Röntgenbefund steht im Gegensatz zu dreifachen oral negativen Befunden mit Solu-Biloptin^R. Bei Patient 19 wurde bei Operation und histologischer Kontrolle Perforation der Gallenblase und Affektion der Leber festgestellt.

Inwieweit eine Leberfunktionsbeeinträchtigung und erhöhte B.V.-Urinausscheidung nun wirklich - wie es den Anschein hat - parallel gehen, läßt sich mangels klinischer Befunde nicht näher feststellen. Es muß beachtet werden, daß in diesen Fällen verschiedene Faktoren, wie Affektion des Gallenwegsystems, Störungen der Leberdurchblutung und Leberschaden zur Beeinträchtigung der Exkretionsfähigkeit der Leber und damit auch zur unbrauchbaren Röntgendarstellung geführt haben. Trotzdem kann die unter b) (Gruppe II) festgelegte Grenze der eindeutigen pathologischen Ausscheidung von 25 % beibehalten werden. Die entsprechende Ausscheidung im Fall 27 ist wohl durch den Stauungszustand bedingt und müßte bezogen auf die Leberfunktion niedriger liegen.

5) Zusammenfassend zeigt sich in dieser Gruppe:

1. Die pathologische B.V.-Urinausscheidung stimmt mit der vermuteten Leberfunktionsstörung überein.
2. Der niedrige Quotient
$$Q = \frac{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 0 - 24 Std.p.i.}}{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}}$$
zeigt die entsprechend stark verzögerte Ausscheidung.
3. Aus den Untersuchungen dieser Gruppe und der Gruppe II unter b) folgt, daß die Grenze für

eindeutig pathologische Ausscheidung zwischen 22,13 und 30,5 % zu finden ist. Sie kann mit 25 % der eingegebenen Dosis 8 Std.p.i. festgelegt werden.

4. Entsprechend der prozentualen Urinausscheidung sind die Röntgenbilder diagnostisch nicht verwertbar, was nicht allein auf Erkrankung der Gallenwege zurückzuführen ist.

e) Versuche an 6 Patienten mit chronischer Cholecystitis (mit und ohne Cholelithiasis) und intakter Leberfunktion (Gruppe V)

- α) Der Urin wurde in den drei üblichen Zeitabständen gesammelt.

- β) Die erhaltenen Werte sind aus Tabelle 8 ersichtlich.

- γ) Die summierten 8 Std.-Werte liegen alle im Rahmen der nicht pathologischen Ausscheidung, jedoch fällt die stark verzögerte Ausscheidung auf,

0 - 4 Std. = 11,8 - 20,1 %, im Mittel = 14,1 %

4 - 8 Std. = 2,42 - 9,1 %, im Mittel = 5,85 %

wie deutlich aus dem extrem niedrigen Quotienten

$$Q = \frac{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 0 - 4 Std.p.i.}}{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}} = 2,4$$

hervorgeht. Auffällig sind auch die erhöhten 24 Std.-Werte von 1,4 - 6,04 %.

- δ) Negative bzw. flauere Röntgenbefunde zeigen die Fälle mit hohem 24 Std.-Wert.

- ε) Die klinische Diagnose zeigt Tabelle 8.

In den Fällen 12, 2, 13 und 4 handelt es sich um typische chronische Cholecystitiden bei Cholelithiasis, bei Patient 2 und 4 bereits mit röntgenologisch

gesicherter pericholecystitischer Fixation. Bei Patient 16 und 11 lag keine Cholelithiasis vor. Im Fall 16 war im akuten Stadium nach dem Palpationsbefund (Leber 4 QF hoch druckempfindlich) an eine vorübergehende Leberbeteiligung zu denken, die sich aber bei Besserung des Allgemeinbefindens schnell zurückbildete.

Die erhöhten 24 Std.-Werte zusammen mit den noch nicht abgeklungenen Entzündungserscheinungen bei Patient 12 und 16 lassen vermuten, daß der erhobene negative bzw. flauere Röntgenbefund nicht allein auf einer Erkrankung der Gallenwege beruht.

Auch die gegenüber den Gesunden erhöhte B.V.-Urinausscheidung der übrigen Fälle läßt zusätzlich zur Gallenwegserkrankung eine Funktionseinschränkung der Leber vermuten. Es muß dabei an eine Störung der Leberdurchblutung gedacht werden.

5) Zusammenfassend zeigt sich in der Gruppe V:

Die renale Ausscheidung liegt 8 Std.p.i. an der Grenze des Normalen. Auffällig ist eine bei allen Fällen eindeutige zeitliche Verzögerung der Ausscheidung bei relativ hoher Ausscheidung 8 - 24 Std.p.i.

Der Quotient

$$Q = \frac{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 0 - 4 Std.p.i.}}{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}}$$

ist dabei von 9,3 (bei Gesunden) auf 2,4 abgesunken. Die über die Leber ausgeschiedene Menge ist wohl kaum erniedrigt. Ob es sich um einen Parallelbefund zu der bekannten Tatsache handelt, daß Chromodiagnostika bei Gallenwegserkrankungen verspätet im Duodenum nachgewiesen werden, muß offen bleiben.

f) Versuche an 3 Patienten mit Besonderheiten in
Diagnostik und Ausscheidung (Gruppe VI)

- α) Die Urinportionen wurden in üblicher Weise gesammelt.
- β) Die ermittelten Werte sind aus Tabelle 9 ersichtlich.
- γ) Wegen zu großer Differenzen in Diagnostik und Ausscheidung kann auf Berechnung der Mittelwerte und des Quotienten verzichtet werden.
- δ) Die klinischen Diagnosen sind aus Tabelle 9 ersichtlich.

Im Fall 34 waren die Symptome der vorhandenen fieberhaften Cholangitis bei der Untersuchung bereits abgeklungen. Klinischer Befund und Verlauf sowie die Ausscheidung (nur 12,47 % in 8 Stunden, 24 Std.-Wert = 0,88 %) sprechen für ein geringes Ausmaß der Leberschädigung, bei noch bestehender Entzündung. Der histologische Befund läßt dagegen einen schweren Leberschaden vermuten.

Bei Patient 8 sprachen Bromsulphalein-Test und histologischer Befund, später auch die Elektrophorese, für eine chronische Hepatitis bei diabetischer Fettleber. Der klinische Verlauf und die weiteren Befunde (Entlassung mit normalem Hepartest und negativer Galaktoseausscheidung) zeigten die Rückbildungsfähigkeit des Parenchymschadens. Es bestand noch eine Hepatomegalie bei Diabetes mellitus. Damit entspricht die prozentuale Ausscheidung von 24,44 % dem Ausmaß der Leberschädigung.

Im Fall 21 wiesen klinische Symptome und geringfügige Befunde auf eine bestehende Hepatomegalie bei oligosymptomatischer Hyperthyreose hin. Man kann die hohe Ausscheidung von 27,4 % des applizierten B.V. auf eine Funktionsstörung durch ausgeprägte Fettleber beziehen. Dementsprechend fand sich auch mittels Duodenal-

sonde eine stark verzögerte B.V.-Ausscheidung. Die positive Röntgendarstellung entspricht nicht den sonstigen Befunden.

3. Zusammenfassung der Ergebnisse der prozentualen

B.V.-Urinausscheidung bei Gesunden und Kranken

- a) Gesunde scheiden nicht mehr als 18 % der intravenös applizierten Dosis (20 ml einer 50 %igen B.V.-Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff 8 Std.p.i. aus.
- b) Die eindeutig pathologische B.V.-Urinausscheidung beginnt erst mit 25 % 8 Std.p.i., doch können schon ab 22 % geringe Leberfunktionsstörungen erfaßt werden. Leberinsuffizienz (d.h. dekompensierte Leberfunktion) verursacht eine renale Ausscheidung über 34 % 8 Std.p.i.
- c) Die Höhe der prozentualen B.V.-Urinausscheidung, ab der nur flauere bzw. negative Röntgenbefunde auftreten, stimmt mit der Grenze der eindeutig pathologischen Ausscheidung überein.
- d) Niedrige B.V.-Urinausscheidung und negativer Röntgenbefund sprechen eindeutig für eine Erkrankung des Gallenwegsystems.
- e) Der Quotient
$$\frac{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung 0 - 4 Std.p.i.}}{\text{proz. B.V.-Urinausscheidung 4 - 8 Std.p.i.}}$$
 nimmt von intakter Leberfunktion bis zur Leberinsuffizienz ständig ab. Nicht nur die Menge, sondern auch die Zeit stellt also ein entscheidendes Kriterium für die eingeschränkte Leberfunktion dar. Auffällig ist, daß Cholecystitiden ohne Leberfunktionsstörung ebenfalls einen stark erniedrigten Quotienten aufweisen.

III. Untersuchungen über die Elimination des Ioglycamid
(B.V.) aus dem Blut durch Bestimmung seiner Konzen-
tration im Serum

(Gemessen wurde wie in allen Versuchen der quantita-
tive Jodanteil des B.V.-Moleküls)

Untersucht wurden:

1. 6 völlig gesunde Versuchspersonen (Gruppe Ia,
Tabelle 10 bzw. 2)
Blutentnahmen: 1/2, 1, 1 1/2, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
8 Stunden p.i.
2. 4 klinisch lebergesunde Patienten mit Oberbaucher-
krankungen (Gruppe Ib, Tabelle 11 bzw. 4)
Blutentnahmen: 2, 3, 6 Stunden p.i.
3. 6 Patienten aus Gruppe II (Tabelle 12 bzw. 5)
Blutentnahmen: 2, 3 und 6 Stunden p.i.
im Fall 33 zusätzlich 1/2, 4 und 8 Stunden p.i.
im Fall 25 zusätzlich 1/2, 1, 4 und 8 Stunden p.i.
4. 4 Patienten aus Gruppe III (Tabelle 13 bzw. 6)
5. 3 Patienten aus Gruppe IV (Tabelle 14 bzw. 7)
6. 4 Patienten aus Gruppe V (Tabelle 15 bzw. 8)

ad 4 - 6: Die Blutentnahmen erfolgten 2, 3 und 6 Stunden p.i.

E r g e b n i s

ad 1:

- a) Die bei Gesunden gemessenen Werte und die nach DOST (25,26) berechneten bzw. graphisch abgelesenen Halbwertszeiten sind aus Tabelle 10 zu entnehmen.
- b) Die graphische Auftragung der Werte auf halblogarithmischem Papier (Abb. 1,A und Abb.2) ergab einen biphasischen Verlauf des Konzentrationsabfalls, fast zwei e-Funktionen entsprechend, deren Schnittpunkt bei $2\frac{1}{2}$ - 3 Std. liegt, wobei die erste Phase einen wesentlich schnelleren Konzentrationsabfall anzeigt und noch eher einer e-Funktion gleicht als die zweite Phase. Der graphischen Ablesung bzw. Berechnung der Eliminationshalbwertszeiten wurde der 3 und 6 Std.-Wert zu Grunde gelegt. Sie liegen zwischen 162 und 216 Minuten. Der Mittelwert beträgt 184,3 Minuten. (Für die schnelle Phase kann eine durchschnittliche HWZ von 105 Minuten angegeben werden).

ad 2:

- a) Die Werte bei klinisch Lebergesunden sind aus Tabelle 11 zu entnehmen.
- b) Die Werte wurden wie unter 1b aufgetragen (Abb. 1), die Halbwertszeiten entsprechend festgestellt. Sie liegen zwischen 168 und 215 Minuten, also im Rahmen der bei Gesunden gemessenen Werte, jedoch ist der Mittelwert von 191,5 Minuten erhöht.

ad 3:

- a) Die bei Patienten mit kompensiertem Leberschaden bestimmten Werte sind aus Tabelle 12 ersichtlich.
- b) Die Werte wurden wie üblich aufgetragen (Abb. 1) und berechnet. Die Halbwertszeiten liegen zwischen 196 und 378 Minuten. Der Mittelwert bei 255,6 Minuten.

Es resultiert also eine starke Erhöhung gegenüber 1 und 2. Dabei ist zu bemerken, daß entsprechend den klinischen Befunden Patienten mit äußerst geringfügigem Leberschaden eine HWZ von 210 - 225 Minuten, Patienten mit sicheren Anzeichen einer Leberschädigung eine HWZ von 231 - 267 Minuten (Fälle 33, 20, 30) aufweisen. Bei Patient 25 mit sicher starker Leberfunktionseinschränkung liegt schon eine HWZ von 378 Minuten vor.

ad 4:

- a) Die bei Patienten mit beginnender bis vollständiger Dekompensation (Leberinsuffizienz) gemessenen Werte sind aus Tabelle 13 ersichtlich.
- b) Die Werte wurden wie üblich aufgetragen (Abb. 1) und berechnet. Die Halbwertszeiten liegen zwischen 318 und 453 Minuten, der Mittelwert bei 394,5 Minuten. Patienten mit eindeutiger Leberinsuffizienz weisen also eine stark verlängerte Halbwertszeit auf.

ad 5:

- a) Die Werte der Patienten mit Cholecystitis mit eingeschränkter Leberfunktion sind aus Tabelle 14 ersichtlich.
- b) Die Darstellung der Werte erfolgte wie üblich (Abb. 1). Die Halbwertszeiten von 366 und 390 Minuten liegen fast im Rahmen der bei Leberinsuffizienz gefundenen Werte. Extrem lang ist die HWZ von 600 Minuten im Fall 36.

ad 6:

- a) Die bei Patienten mit Cholecystitis ohne Leberbeteiligung festgestellten Werte sind aus Tabelle 15 zu sehen.

- b) Auftragung (Abb. 1) und Berechnung der Werte erfolgte wie üblich. Die Halbwertzeiten liegen zwischen 141 und 222 Minuten, der Mittelwert bei 188 Minuten.

Damit liegen diese Patienten ohne nachweisbaren Leberschaden im Rahmen der bei (klinisch) Gesunden (1 und 2) gefundenen Werte.

7. Zusammenfassend ergibt sich:

- a) Eine eingeschränkte Leberfunktion geht mit verlängerter Halbwertzeit einher, wobei eine direkte Parallelität der einzelnen Fälle innerhalb der jeweiligen Gruppe nicht so eindeutig ist.
- b) Im Hinblick auf die Leberfunktion kann unschwer folgende Einteilung gefunden werden:
- α) Bei Gesunden liegt die HWZ zwischen 3 und 6 Std.p.i. bei 162 - 216 Minuten, im Mittel bei 184,3 Minuten (Abb. 1 A).
- β) Bei stark eingeschränkter Leberfunktion und Leberinsuffizienz liegt sie zwischen 318 und 453 (- 600) Minuten, im Mittel bei 389 Minuten (Fall 25, 24, 32, 37, 23, 27, 36, 19) (Abb. 1 B).
- γ) Fragliche Leberfunktionsstörungen (klinisch kaum zu objektivierende Leberschäden bzw. klinisch passagere Funktionsstörungen, Leberdurchblutungsstörungen in den Fällen 1, 31, 7, 12, 16, 2, 13) haben eine HWZ zwischen 141 und 225 Minuten, im Mittel bei 198 Minuten (Abb. 1 C).
- δ) Bei HWZ von 231, 237 und 267 Minuten (Fall 33, 20, 30) liegen schon Zeichen der Leberfunktionseinschränkung vor (Abb. 1 D)

E Vergleich von Blutelimination und renaler Ausscheidung des B.V.

1. Abgestuft nach den Gruppen zeigen Bluteliminationsgeschwindigkeit, ausgedrückt durch die HWZ, und die prozentuale B.V.-Urinausscheidung eindeutige Parallelität. Innerhalb der einzelnen Gruppe kommt dies allerdings nicht so klar zum Ausdruck. Das mag auf technische und methodische Schwierigkeiten bei der Feststellung der HWZ gehen, da bei vielen Patienten nur wenige Blutentnahmen möglich waren und die Werte nicht näher überprüft werden konnten.
2. Vergleicht man:
 - a) die Mittelwerte der B.V.-Urinausscheidung und die entsprechenden Mittelwerte der HWZeiten der Gruppen miteinander, so zeigt sich mit steigender renaler Ausscheidung der Gruppen auch eine entsprechend verlängerte HWZ.
 - b) die Mittelwerte der HWZeiten mit den entsprechenden Quotienten der Gruppen, so steigen die mittleren HWZeiten bei ständig abfallendem Quotienten (Q).
$$Q = \frac{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung der 1. Sammelperiode}}{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung der 2. Sammelperiode}}$$
Sowohl bei a) wie auch bei b) bildet Gruppe V (Cholecystitis ohne Leberschaden) eine Ausnahme, da sie bei normaler 8 Std.-Urinausscheidung ein stark verzögertes Ausscheidungstempo bei kaum erhöhter HWZ aufweist.
3. Bei Betrachtung der für die B.V.-Urinausscheidung und die biologische Halbwertszeit aufgestellten Grenzen für den Grad der Leberfunktionseinschränkung ergibt sich folgendes:

- a) Der für Gesunde gefundenen 8 Std.-B.V.-Urinausscheidung bis 18 % der Dosis (10 g B.V.) 8 Std.p.i. entspricht eine HWZ von 162 - 216 Minuten, im Mittel von 184,3 Minuten.
 - b) Der für eindeutige starke Leberfunktionseinschränkung festgestellten Ausscheidung ab 25 %, für Leberinsuffizienz ab 34 % der Dosis 8 Std.p.i. entspricht eine HWZ von 318 - 453 (600) Minuten, im Mittel von 387,4 Minuten.
 - c) Zwischen 18 und 25 % liegen die fraglichen bzw. klinisch passageren Leberfunktionsstörungen und ab 22 % bereits klinisch feststellbare mäßige Leberschäden. Die entsprechenden HWZeiten liegen bei fraglichen bzw. passageren Leberfunktionsstörungen zwischen 141 und 225 Minuten, im Mittel bei 198 Minuten, bei bereits vorhandenen Zeichen der Leberschädigung zwischen 231 und 267 Minuten, im Mittel bei 243 Minuten.
4. Es läßt sich also erkennen, daß trotz Schwankungen der HWZeiten eine Übereinstimmung von B.V.-Urinausscheidung und Blutelimination gegeben, demnach also sicher eine Relation zwischen beiden vorhanden ist.

F Die renale Clearance des B.V.

Zur weiteren Orientierung über die B.V.-Ausscheidung wurde die renale Clearance (Cl.) berechnet.

$$\text{Cl.} = \frac{\text{Harnkonzentration (mg\%)} \times \text{ausgeschied. Harnmenge (ml/min)}}{\text{Plasmakonzentration (mg\%)}}$$

Dabei entspricht das folgende Vorgehen natürlich nur annähernd einer wirklichen Clearance-Bestimmung (wie z.B. nach DOST (26, 27), aber die erhaltenen Werte reichen für einen allgemeinen Überblick vollkommen aus.

1. Bei Gesunden wurde die Urinportion von 1/2 - 1 1/2 Std.p.i. dem 1 Std.-Blutwert zugeordnet, entsprechend bis zum 7 Std.-Blutwert fortgefahren, die Clearance berechnet (s. Tabelle 16) und auf Logarithmenpapier zusammen mit Blut- und Urinkonzentration aufgetragen (Abb. 2).

Es zeigt sich,

- a) daß die Urinkonzentration wesentlich steiler abfällt als die Blutkonzentration.
 - b) daß die Clearance-Werte abfallende Tendenz besonders innerhalb der ersten 3 Std. nach der Injektion zeigen. Ab 4 Std.p.i. ist kein eindeutiger Abfall nachzuweisen.
2. Bei Kranken wurde die Konzentration der 0 - 4 Std.-Urinportion dem 2 Std.-Blutwert, die Konzentration der 4 - 8 Std.-Urinportion dem 6 Std.-Blutwert zugeordnet (Tabelle 16).

Es zeigt sich, daß die 2 Std.-Clearance deutlich höher liegt als die 6 Std.-Clearance wie bereits bei den Gesunden festgestellt wurde; in den Fällen 22 (Gruppe Ib, Tabelle 4 bzw. 11), 16, 2, 13 (Gruppe V, Tabelle 8 bzw. 15) allerdings genau umgekehrt.

3. a) Ein Vergleich der Clearance-Werte der Gruppen unter Berücksichtigung der Leberfunktion ergibt, daß mit steigender Leberfunktionseinschränkung die Clearance zunimmt. Besonders deutlich wird dies an den Clearance-Mittelwerten der Gruppen (Tabelle 17).
- b) Ein Vergleich der Mittelwerte der Clearance mit den Mittelwerten der prozentualen Urinausscheidung der Gruppen untereinander zeigt mit steigender B.V.-Urinausscheidung auch zunehmende Clearance-Werte (Tabelle 17).
- c) Der Quotient
- $$Q = \frac{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung der 1. Sammelperiode}}{\text{proz.B.V.-Urinausscheidung der 2. Sammelperiode}}$$
- der B.V.-Urinausscheidung und die Clearance-Mittelwerte weisen ebenfalls Beziehungen auf. Mit abfallendem Quotienten nimmt die Clearance zu (Tabelle 17).

4. Es folgt aus diesen Untersuchungen:

- a) aus Punkt 1 und 2:
- Zwischen Blutelimination und B.V.-Urinausscheidung kann kaum eine direkte einfache Korrelation bestehen, da die Clearance-Werte keinen konstanten Charakter zeigen.
- b) aus Punkt 3:
- Die Beziehungen zwischen prozentualer Urinausscheidung, den Quotienten und der Clearance lassen eine komplizierte Relation zwischen Blutelimination und prozentualer Urinausscheidung vermuten, die zu untersuchen den Rahmen der Arbeit übersteigen würde.
- c) Aus dem schnellen Konzentrationsabfall im Blut und den hohen Clearance-Werten der ersten 3 Std.p.i. zusammen mit der hohen B.V.-Urinausscheidung innerhalb der ersten 3 - 4 Std.p.i., im Gegensatz zu den

folgenden Stunden, läßt sich mit Vorsicht schließen, daß zumindest verschiedene Ausscheidungsmechanismen beteiligt sein müssen, die in unterschiedlichen Zeiträumen verschieden stark in Erscheinung treten. Auch der nicht nachzuweisende exponentielle Abfall des Blutspiegels, besonders in der zweiten langsamen Phase, läßt daran denken, daß in dieser Zeit noch kein einfacher Ausscheidungsmodus vorliegt

G Betrachtung der Ergebnisse unter besonderen Gesichtspunkten

I. Aussagewert der 0 - 4, 4 - 8 bzw. 0 - 8 Std. Harnmenge nach B.V.-Injektion

Die Fragestellung lautet, ob die B.V.-Urinausscheidung (ausgedrückt in % der Dosis nach Eingabe von 20 ml einer 50 %igen Bilivistan-Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff) in der Sammelperiode 0 - 4 Std. nach der Injektion hinreichende Aussagen im Hinblick auf Röntgendiagnostik und Leberfunktion zuläßt oder ob eine weitere Sammlung und Bestimmung des 4 - 8 Std.p.i. Urins notwendig ist.

Aus den eigenen Versuchen ergibt sich:

1. Ein paralleles Verhalten des 0 - 4 und 4 - 8 Std.-Wertes findet sich nur im Rahmen der niedrigen bzw. nicht als eindeutig pathologisch zu bewertenden prozentualen B.V.-Urinausscheidung.
2. Für die Fragestellung einer geringgradigen Reduzierung der Lebersekretionsleistung ist die Sammlung und

und Bestimmung der 4 - 8 Std.-Urinmenge von weiterem Aussagewert. Eine Reihe von Fällen weist zwar 0 - 4 Std.p.i. eine normale B.V.-Urinausscheidung auf, scheidet aber 4 - 8 Std.p.i. mehr B.V. als die gesunden Versuchspersonen im Urin aus. Dies zeigt sich bei den Patienten mit passagerer Einschränkung der Exkretionsleistung, vor allem aber bei Patienten mit Gallenwegerkrankungen (Gruppe V, Tabelle 8) und kann damit als Zeichen einer leichten Funktionseinschränkung, vielleicht einer leichten Durchblutungsstörung gewertet werden.

3. Das Ausmaß der Einschränkung der Leberexkretionsleistung kann nicht nach der Höhe des 0 - 4 Std.-Wertes beurteilt werden. Erst der 4 - 8 Std.-Wert erfaßt den Grad der Verzögerung und die Höhe der B.V.-Urinausscheidung. Am eindeutigsten entspricht der summierte 0 - 8 Std.-Wert dem Ausmaß der Leberfunktionsstörung.
4. Für die klinische Fragestellung der Ursache einer negativen Röntgendarstellung reicht der 4 Std.-Wert aus. Ab 23 % der gegebenen Dosis 0 - 4 Std.p.i. ist die Exkretionsleistung der Leber so reduziert, daß ein diagnostisch verwendbares Röntgenbild auch bei normalen Gallenwegen nicht mehr zu erwarten ist.

II. Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit laborchemischen, histologischen und röntgenologischen Befunden

Für diesen Vergleich erweist sich als Nachteil, daß die Untersuchungen an verschiedenen Krankenhäusern durchgeführt wurden und fast ausschließlich von der klinischen Indikation bestimmt waren. So sind die klinischen Befunde teilweise lückenhaft, und für die interessante Gruppe II standen nicht genügend Patienten zur Verfügung. Dabei sei

nochmals betont, daß die Untersuchungen erst nach Abklingen des akuten Schubes angestellt wurden.

1. Laborchemische Befunde

a) Die Serumlabilitätsproben

(Weltmann, Cadmium, Thymol, MKR)

Patienten mit leichter bzw. klinisch passagerer Leberschädigung weisen negative Befunde und gering erhöhte Ausscheidung auf. Ab einer B.V.-Harnausscheidung von 23 % der Dosis (0 - 8 Std.p.i.) zeigen die Serumlabilitätsproben mit wenigen Ausnahmen pathologische Befunde.

b) Serum-Eiweiß Elektrophorese

Unter Berücksichtigung der methodisch bedingten Differenzen der Meßergebnisse, die sich schon in den unten angegebenen unterschiedlichen Normalwerten ausdrücken, läßt sich weder für die elektrophoretischen Befunde, speziell Albuminwerte, noch für das Gesamteiweiß eine Relation zur B.V.-Elimination finden. Nur Fall 38 weist ein extrem pathologisches Serum-Eiweiß-Bild mit einem Albumin-Wert von 26 % auf, das die außerordentlich hohe B.V.-Urinausscheidung mit verursachen könnte (Tabelle 18).

Für die einzelnen Fälle gelten folgende Normalwerte:

Fall	<u>Alb.</u>		<u>Glob.</u>		γ	<u>Ges.Ew.</u>
	α_1	α_2	β			
37	55-60	4-6	8-10	11-12	16-18	6,3-7,5 g%
34,31,33	40-45	6-7,5	9-12	16-19	20,5-25	6,9-7,5 g%
30,29,32						
die übrigen Fälle	über 50	5-7	9-11	10-14	15-22	6,5-7,6 g%

c) Transaminasen
(SGOT, SGPT)

Parallelen sind nicht zu finden. Nur bei starken Leberschädigungen mit hoher B.V.-Urinausscheidung ist pathologische Fermentaktivität im Serum festzustellen.

d) Alkalische Phosphatase

Parallelen zur prozentualen B.V.-Urinausscheidung sind kaum zu finden. Erhöhte alkalische Phosphatase findet sich zum Teil bei Patienten mit extremer Leberfunktionseinschränkung und bei Fällen, die eine starke renale Ausscheidungsverzögerung aufweisen.

e) Bilirubinspiegel

Bilirubin im Serum ab 2 mg% wurde als Kontraindikation für die B.V.-Injektion gewertet. Geringe Erhöhung des Bilirubin zwischen 1,5 und 2 mg% scheint keinen Einfluß auf B.V.-Ausscheidung im Urin zu haben.

f) Galaktoseausscheidung

Sie ist leider nur in wenigen Fällen überprüft worden, doch scheinen deutliche Diskrepanzen zu bestehen.

g) B.V.-Ausscheidung und Bromsulphalein-Test (B-Test)

Es wurde darauf geachtet, daß genügend zeitlicher Abstand zwischen B-Test und B.V.-Test lag, da trijodierte Kontrastmittel zur Erhöhung des B-Testes führen können (28).

Auf den ersten Blick sind keine direkten Parallelen zu finden. Doch ist besonders in Gruppe II und III ein Ansteigen des B-Testes mit höherer B.V.-Ausscheidung deutlich zu sehen. Im Fall 31 und 10 stehen die hohen B-Teste in erheblicher Diskrepanz zu dem klinischen Gesamtbild und den eigenen Ergebnissen, die auf eine intakte Leber schließen lassen. Im Fall 29 ist der niedrige B-Test unerklärlich.

Besonders da 14 Tage vor der Untersuchung ein B-Test von 25,1 und 10 Tage später ein B-Test von 18,2 bestand. Im Fall 21 weist der Unterschied von erheblicher verspäteter Bromsulphalein-Ausscheidung über die D-Sonde und niedrigen B-Test auf eine Fehlerquelle hin.

Unerklärlich bleibt jedoch Fall 14 (Tabelle 7).

2. B.V.-Ausscheidung und Histologie

Die Beurteilung des durch Blindpunktion gewonnenen Gewebes erfolgte leider durch verschiedene Untersucher. Es ist allerdings deutlich, daß pathologische Befunde und erhöhte B.V.-Urinausscheidung in den meisten Fällen übereinstimmen.

ad 1 und 2

Wie schon betont, waren die Voraussetzungen zu lückenhaft, um eindeutige Aussagen zu erzielen. Doch ist dieser Abschnitt vollständigshalber eingefügt worden, um weitere Beziehungen zwischen dem klinischen Eindruck der Leberexkretionsleistung und der prozentualen B.V.-Urinausscheidung aufzuzeigen. So fallen bei starker Leberfunktionseinschränkung fast alle klinischen Funktionsproben pathologisch aus, entsprechend der B.V.-Urinausscheidung. Die eigentlich zu erwartende Parallelität mit dem Bromsulphaleintest und alkalischer Phosphatase konnte nicht genauer erfaßt werden, da zu wenig Fälle zur Verfügung standen. Interessant wäre ein Vergleich der leichten Funktionsschäden, bei geringer Einschränkung der B.V.-Exkretion durch die Leber, der aber aus bereits erwähnten Gründen leider nicht möglich war.

3. B.V.-Urinausscheidung und röntgenologischer Gallenwegs-
befund

Es ist eine deutliche Korrelation zwischen B.V.-Urinausscheidung und Röntgenbefund der Gallenwege vorhanden. Mit zunehmender B.V.-Urinausscheidung, d.h. bei stark eingeschränkter Leberfunktion, werden die Röntgenbilder flau bzw. negativ. Ab 25 % der Dosis (20 ml einer 50 %igen B.V.-Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff) 8 Std.p.i. können diagnostisch verwendbare Röntgenbilder nicht mehr erwartet werden.

Niedrige Ausscheidung und negative Darstellung der Gallenwege bedeuten eine Erkrankung des Gallenwegsystems.

H Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen weitgehend die Erwartungen. Sie geben einen quantitativen Einblick in das Verhalten des B.V. und seine Verwendbarkeit zur Überprüfung der Exkretionsleistung der Leber. Unter der Voraussetzung einer gesunden Nieren- und Herzleistung und unter Berücksichtigung der Serum-Eiweiß-Zusammensetzung wird die Halbwertszeit von der Leberfunktion beeinflusst. Da kein enterohepatischer Kreislauf vorhanden ist, die B.V.-Urinausscheidung aber die aufgezeigte Abhängigkeit von der Blutelimination besitzt, wird die renale Ausscheidung des B.V. von der Leberfunktion beeinflusst, wie eindeutig aus den eigenen Versuchsergebnissen hervorgeht.

Ähnliche Verhältnisse finden sich auch für B.G.
(Iodipamid = Biligraphin^R).

So sollen im folgenden die einzelnen Versuchsergebnisse

1. besprochen und kritisch betrachtet werden unter Hinzuziehung entsprechender Literatur,
2. weiterhin mit der über das B.V. vorhandenen Literatur verglichen und
3. ebenfalls mit den geordnet vorliegenden Ergebnissen bei B.G. verglichen werden.

I. Die Blutelimination

1. Der biphasische Verlauf der Bluteliminationskurve auf halblogarithmischem Papier, bei dem die erste schnelle Phase annähernd, die zweite langsame Phase nicht einer e-Funktion entspricht, läßt den vorsichtigen Schluß zu, daß im untersuchten Zeitraum von 3 Stunden zu verschiedenen Zeiten unterschiedliche Ausscheidungsmechanismen in Frage kommen und damit auch der schnelle Konzentrationsabfall nicht nur auf Verteilungs- und Diffusions-

vorgänge zurückzuführen ist. Dem könnte die nach DOST (27) theoretisch denkbare Möglichkeit entsprechen, daß die Eliminationskurve eines körperfremden Stoffes nicht einer e-Funktion folgt, wenn mehrere Organe in der Ausscheidung konkurrieren und die Schwellenwerte für die Teilvorgänge verschieden sind. Inwieweit die von LANGECKER u.a. (61) im Tierversuch festgestellte und von HOPPE (48) röntgenologisch bestätigte verzögerte B.V.-Ausscheidung über die Galle dazu in Beziehung steht, läßt sich wegen fehlender exakter Gallenclearanceversuche, die im Rahmen der eigenen Versuche nicht möglich waren, nicht sagen.

Interessant ist, daß ebenfalls bei der Bromsulphalein-Elimination ähnliche Abweichungen von einer e-Funktion von SPIES und TRAUER (109) sowie NEYMEYR u.a. (73) festgestellt werden konnten. BRAUN u.a. (14) fanden allerdings einen biphasischen Verlauf mit jeweilig exponentiellem Ausscheidungsverlauf. Dabei sei noch auf die Arbeiten von CLERC (19) hingewiesen, der die Verteilungsvorgänge bei Sulfonamiden als e-Funktion darlegt.

Aus diesen Überlegungen folgt, daß für die Berechnung bzw. Ablesung der biologischen HWZ ein bestimmter Zeitraum festgelegt werden mußte, mit dem eine Annäherung an eine e-Funktion gegeben ist. Nur so stehen vergleichbare Werte zur Verfügung, denn für verschiedene Zeiträume ergeben sich unterschiedliche Halbwertszeiten.

Das erschwert natürlich einen Vergleich mit B.G., für das von zahlreichen Autoren (7, 11, 112 etc.) ebenfalls ein mehrphasischer Eliminationsverlauf gefunden wurde, allerdings mit jeweils exponentiellem Abfall des Blutspiegels. Es können also nur Versuche herangezogen werden, die den eigenen hinreichend vergleichbar sind. Der gegebene Vergleichspunkt ist die biologische HWZ.

2. Die folgende Tabelle zeigt nun einen Vergleich der HWZ von B.V. und B.G. in der schnellen Phase nach eigenen Ergebnissen, entsprechenden Versuchen von WITZGALL und TREBBIN (113, 117) und Tierversuchen von LANGECKER u.a. (61).

Species (Anzahl)	Zeit p.i. in Min.	HWZ B.V. in Min.	HWZ B.G. in Min.
Ratte (10)	25 - 90	10	22
Hund (1)	10 - 140	140	50
(5)	10 - 300	300	100
Mensch (3)	15 - 150	120	50
Mensch (6) eigene Versuche bei Gesunden	30 - 120	105	ca. 84 WITZGALL u. TREBBIN

Die Tabelle zeigt bei den Tierversuchen widersprüchliche Ergebnisse. Nach Ergebnissen beim Menschen scheint in der schnellen Phase das B.G. rascher eliminiert zu werden als das B.V.

3. Für einen Vergleich der langsamen Eliminationsphase ist die Arbeit von WITZGALL und TREBBIN (113, 117) am geeignetsten. Die HWZ bei klinisch Lebergesunden und Patienten mit fraglichen Leberfunktionsstörungen sowie Patienten mit eindeutig klinisch festgestelltem Leberschaden sind der folgenden Tabelle zu entnehmen. Zur weiteren Übersicht ist auch die prozentuale Kontrastmittelausscheidung im Urin und der Ausfall der Röntgenbefunde der entsprechenden Fälle mit in die Tabelle aufgenommen worden. Die Angaben der Kontrastmittelmengen im Urin erfolgen in % der zu Versuchsbeginn injizierten Dosis (B.V. 20 ml 50 %ige B.V.-Lösung, entsprechend

10 g Wirkstoff; B.G. 20 ml %ige B.G.-Lösung, entsprechend 4 g Wirkstoff).

<u>B. V.</u>		<u>B. G.</u>	
α) Gesunde und fragliche Leberfunktionsstörungen (Rö.: pos.)		α) Gesunde und fragliche Leberfunktionsstörungen (Rö.: pos.)	
proz.Urinausscheid. 8 Std.p.i.	biol.HWZ in Min.	proz.Urinausscheid. 8 Std.p.i.	biol.HWZ in Min.
12,7 % - 22,04 %	141-225	4,1 % - 12,0 %	195-375
β) bei eindeutig Leberkranken		β) bei eindeutig Leberkranken	
25 % - 54,9 %	318-453 (-600)	14,9 % - 30,5 %	510-1590
Röntgendarstellg.: flau-neg.		Röntgendarstellg.: flau-neg.	

Das B.V. hat also unter α) und β) eindeutig kürzere Halbwertzeiten als das B.G., wird also schneller eliminiert.

Unter Einbeziehung der Urinausscheidung zeigt sich, daß das B.V. bei höherer B.V.-Urinausscheidung geringere HWZ als das B.G. aufweist, oder vereinfacht ausgedrückt weist das B.V. bei doppelter Urinausscheidung nur halb so lange HWZeiten auf.

Das entspricht in etwa den vergleichenden Untersuchungen von TAENZER und KOEPPE (112). Ergänzend seien noch die Arbeiten von LANGECKER u.a. (60) und FROMMHOLD (34) über die Ausscheidungsverhältnisse des B.G. erwähnt und auf Punkt 7 der Tabelle 1 verwiesen.

II. Die prozentuale Urinausscheidung

1. Zwischen HWZ und B.V.-Urinausscheidung konnten nun Beziehungen festgestellt werden insofern, als eine gestörte Leberfunktion mit erhöhter HWZ und vermehrter B.V.-Urinausscheidung einhergeht. Es wurden gewisse Grenzen besonders für die renale Elimination aufgestellt. Ein direktes einfaches Verhältnis zwischen Blutelimination und Harnausscheidung scheint nicht zu bestehen, da die entsprechenden Kurven nicht parallel laufen und die renale Clearance im Verlauf der Ausscheidung absinkt. Aus ihren niedrigen Werten kann dabei auf die Ausscheidung durch Filtration bei eventueller Rückresorption geschlossen werden.

Bei Prüfung der Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit zeigte sich, daß eine völlig intakte Leber die relativ erhöhte Dosierung des B.V. spielend zu bewältigen vermag, und zwar im schnelleren "Einsatz" als die Nieren. Bei leicht geschädigtem Leberparenchym (vielleicht nur hinsichtlich der Exkretionsfähigkeit) setzt die volle Ausscheidung über die Leber nur zeitlich etwas verzögert ein, so daß insgesamt 4 Std.p.i. nur noch eine geringe Ausscheidungserhöhung resultiert. Entsprechend beobachtete PAHL (85), daß die funktions-tüchtige Leber die beträchtlich erhöhte B.G.-Dosis in der gleichen Zeit auszuscheiden vermag wie die normale Menge von 20 ccm. Interessant ist, daß PEZOLD und KESSEL (88) ähnliches auch für Bromsulphalein feststellen konnten. HOPPE (47) und auch SCHIRMEISEN (98) beobachteten allerdings bei Lebergesunden eine verstärkte Nierenanfärbung bei Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit und der B.V.-Dosis.

2. Die eigenen Ergebnisse lassen sich schlecht mit den Tierversuchen LANGECKERS u.a. (61) vergleichen, da die Versuchsbedingungen zu unterschiedlich sind. Allerdings geht aus Versuchen von LANGECKER u.a. deutlich hervor,

daß das B.V. stärker über die Nieren ausgeschieden wird als das B.G.

3. Aufschlußreich ist ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen von WITZGALL und TREBBIN (113, 117), PANNHORST und HAJOWSKY (86), PAHL (85) für B.G. gefundenen Verhältnisse.

Vergleich der B.V.- und B.G.-Urinausscheidung bei
Gesunden und Kranken

(Die Angaben der Kontrastmittelmenge im Urin erfolgen in % der zu Versuchsbeginn gegebenen Dosis.

B.V.: 20 ml 50 %ige B.V.-Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff; B.G.: 20 ml 20 %ige B.G.-Lösung, entsprechend 4 g Wirkstoff).

Beurteilung nach der Leberfunktion	B.V. 0 - 8 Std.p.i.	B.G. 0 - 24 Std.p.i.		
	eigene Ergebnisse	Witzgall u. Trebbin	Pahl	Pannhorst u. Hajowsky
1.. Intakte Leberfunktion	bis 18 %	bis 8 %	bis 18 %	bis 10 %
2. Fragliche Leberfunktions- störungen	18 - 25 %	8 - 12 %		
3. Kompensierte Leberfunktions- störungen	25 - 34 %	12 - 20 %	ab 20 %	ab 10% schon ein- deutiger Leber- schaden hohe Aus- scheid.: Leberinsuff.
4. Beginnende bis vollständ. Dekompensation (Leberinsuffiz.)	34 - 58 %	20 - 50 %		

Es zeigt sich ein Ausscheidungsverhältnis von B.V. zu B.G. wie 2 : 1, das auch in den höheren Werten noch erhalten bleibt. Entsprechendes stellten schon TAENZER und KOEPPE (112) an lebergallegesunden Patienten fest (B.V.: 23,3 %; B.G.: 11 %).

Unter Punkt 2 fallen besonders die Fälle, die nicht mit einem Leberparenchymschaden sondern anderen funktionellen Störungen belastet sind. Bei den eigenen Ergebnissen gehören auch noch 3 Fälle (33, 20, 30) mit klinisch festgestellten mäßigen Leberschäden dazu, die aber erst nach langer Behandlungszeit dem "B.V.-Test" unterworfen worden sind. Das entspricht den Beobachtungen sowohl von WITZGALL und TREBBIN (113, 117) als auch von PANNHORST und HAJOWSKY (86) über die Wichtigkeit des Zeitpunktes der Untersuchung mit B.G. Weiterhin geht aus den Untersuchungen der genannten Autoren im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen hervor, daß das B.V. bei höherer prozentualer Urinausscheidung insgesamt schneller über die Nieren eliminiert wird als das B.G. (s. auch Punkt 14 Tabelle 1).

III. B.V.-Ausscheidung und Röntgendarstellung

Die eigenen Versuche ergaben, daß bei reduzierter Exkretionsleistung der Leber, erkennbar an verlängerter HWZ und erhöhter B.V.-Menge im Urin, der Kontrast in den Gallenwegen abnimmt. Eine Ausscheidung ab 25 % der eingegebenen Dosis (10 g B.V.) läßt kein verwendbares Röntgenbild mehr erwarten.

1. Dies entspricht den theoretischen Erwartungen, daß nämlich die Leberfunktion eine entscheidende Rolle für die Kontrastmittelfüllung der Gallenwege spielt. Die bei eingeschränkter Exkretionsleistung der Leber auftretende starke heterotrope Ausscheidung über die Nieren ist nach Beobachtungen von GAUL (persönliche Mitteilung) röntgenologisch als Nierendarstellung

erfaßbar, wie auch schon HOPPE (47) und SCHIRMEISEN (98) in ihren klinisch röntgenologischen Untersuchungen bei B.V. fanden. Inwieweit aber die Nierenanfärbung ein röntgenologisches Zeichen einer Leberfunktionsstörung sein kann, muß offen bleiben, denn auch bei lebergallengesunden Patienten wurde von den gleichen Autoren und auch FRIK und CEN (32) schon eine Nierendarstellung beobachtet (s. auch Tabelle 1, Punkt 17).

2. Für Bilivistan[®] fand HOPPE (48), daß negative Darstellung der Gallenwege einhergeht mit eindeutig pathologischen Leberspektren, also klinisch gesichertem Leberschaden oder verursacht ist durch eine Erkrankung der Gallenwege bei erhöhtem Bilirubinspiegel. Er weist darauf hin, daß bei B.V. bei einem erhöhten (über 2 mg%) oder abklingenden (> 1 mg%) Bilirubinspiegel ein Cholecystogramm erfolglos ist. Das entspricht etwa den eigenen Versuchsergebnissen. Tierversuche von LANGECKER u.a. (61) zeigen nun die röntgenologische Überlegenheit von B.V. gegenüber B.G. durch langfristige und bessere Gallengangsdarstellung. Entsprechend ist der Ausscheidungsverlauf des B.V. über die Galle günstiger. Außerdem lassen Galleclearance-Versuche vermuten, daß die B.V.-Abgabe über die Gallengänge verzögert eintritt.
3. Für das B.G. liegen nun ähnliche Beziehungen zwischen Elimination, Leberfunktion und Röntgendarstellung vor, natürlich mit anderen Werten, da ja, wie vorausgehend dargestellt, prinzipiell längere H_WZeiten bei geringerer B.G.-Urinausscheidung vorhanden sind. So wird, entsprechend der nach eigenen Ergebnissen aufgestellten Grenze für B.V. von 25 % der Dosis 8 Std.p.i., nach WITZGALL und TREBBIN (113, 117) für B.G. ab 12 %, ein diagnostisch unbrauchbares Röntgenbild durch eine eindeutig eingeschränkte Leberfunktion verursacht.

Allerdings gleichen sich die Verhältnisse bei B.G. und B.V. doch nicht in so einfacher Form. Durch die

größere Kontrastmittelstärke von B.V. (47, 61) hat das negative Röntgenbild eindeutigere Aussagekraft. Nach eigenen Ergebnissen tritt erst bei eindeutigen Leberfunktionsstörungen, die bereits auf eine Leberinsuffizienz hinweisen, eine Anfärbung der Gallenwege nicht mehr auf.

Das entspricht Beobachtungen von WITZGALL und GAUL (persönliche Mitteilung), daß das B.V., im Gegensatz zu B.G., erst bei Anzeichen von Leberinsuffizienz in der Röntgendarstellung versagt. Damit wäre die Frage nach der Ursache des negativen Röntgenbefundes nicht mehr so kompliziert sondern aus anderen Untersuchungsdaten zu lösen.

Über den Einfluß der Leberfunktion auf den Ausfall des Röntgenbefundes nach Eingabe von B.G. gibt es unterschiedliche Auffassungen:

So zeigen die experimentellen Arbeiten von OTT u.a. (83) sowie LEUPOLD und HEUK (65) kaum Beziehungen zwischen Leberfunktion, Röntgenbefund und B.G.-Urinausscheidung, was aber zum Teil an dem völlig unterschiedlichen Krankengut liegt.

Auch ALPI und PALIAGA (3) können keine Parallelität zwischen Leberspektrum und Ausfall des Röntgenbefundes und der heterotropen Nierenausscheidung finden und weisen auf zahlreiche andere Ursachen hin.

Ebenfalls zeigt BARGOW (6), daß keine eindeutige Parallelität zwischen Ausfall des Zweifarbstofftestes, dem bioptischen Befund und der röntgenologisch erfaßbaren B.V.-Ausscheidung vorhanden ist.

MÜCKEL (72) stellt allerdings fest, daß bei einer Erhöhung des Bromsulphaleintestes auf 20 % keine Gallengangs- bzw. Gallenblasen-Darstellung zu erwarten ist. Besonders bei schwachen oder nicht verwendbaren B.G.-Darstellungen war das Leberspektrum immer pathologisch.

Zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich des B-Testes und der röntgenologischen Darstellung kamen auch WILDHACK und BOHLIG (114). CHUDACEK und LAHN (17) zeigen, daß bei einer Erhöhung der SGOT über 2,3 mmol/ml ein negatives Cholangiogramm zu erwarten ist.

IV. Bilivistan^R-Ausscheidung als Leberfunktionstest

1. Die eigenen Ergebnisse und ihre Deutung im Rahmen der bisherigen Diskussion zeigen die Brauchbarkeit des neuen Kontrastmittels als Leberfunktionsprobe. Seine Aussagekraft kann im Vergleich zu dem klinischen Gesamtbild beurteilt werden, wobei eindeutige Parallelen nur mit den Ausscheidungstesten zu erwarten sind. Die klinischen Angaben über die Leberfunktion konnten im allgemeinen bestätigt werden, entsprechende Übereinstimmung fand sich auch mit den histologischen Befunden. Die eigentlich zu erwartenden Parallelen mit anderen Ausscheidungstesten kamen nicht so deutlich zum Ausdruck, das trifft sowohl für den Bromsulphaleintest wie auch für die Aktivität der alkalischen Phosphatase zu. Die Aussagemöglichkeit war jedoch gering, da zu wenig Grenzfälle mit lückenlosem Leberspektrum erfaßt werden konnten.

Die Diskrepanzen zur alkalischen Phosphatase entziehen sich der eigenen Beurteilung. Der Ausfall des Bromsulphaleintestes scheint jedoch in den stark differierenden Fällen weniger dem Leberfunktionszustand zu entsprechen als die eigenen Ergebnisse.

Die allgemein für Galleröntgenkontrastmittel bekannte Beeinflußbarkeit durch den Bilirubinspiegel scheint bei B.V. nicht so stark ausgeprägt zu sein.

Die papierelektrophoretischen Blut-Eiweißuntersuchungen (Tabelle 18) wurden hauptsächlich im Hinblick auf die Arbeiten von BENNHOLD u.a. (9), KIMBEL u.a. (54),

MÖCKEL (72), OEFF (74), ALPI und PALIAGA (3), LEUPOLD und HEUCK (65), PEZOLD (87) sowie LASSER u.a. (62) angestellt, aus denen hervorgeht, daß die Bluteiweißzusammensetzung einen entscheidenden Einfluß auf die Ausscheidung körperfremder, stark eiweißgebundener Stoffe hat. Dies scheint bei B.V. der Fall zu sein (s. Tabelle 1, Punkt 4). Die eigenen Versuchsergebnisse lassen darüber eine Aussage nicht zu, da keine extrem pathologischen elektrophoretischen Befunde erhoben wurden.

2. Entsprechende Arbeiten über das Bilivistan^R bestehen bisher nicht. So kann zum Vergleich nur die B.G.-Literatur herangezogen werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang noch der Versuch von PLÖTNER u.a. (89), die Bromsulphalein-Ausscheidung im Urin zur Beurteilung der Leberfunktion heranzuziehen.

Für B.G. sei auf die einleitend erwähnten Autoren hingewiesen. Besonders von experimenteller Seite besteht die Meinung, daß unter gewissen Bedingungen, die für die eigene Arbeit zutreffen (intakte Nierenfunktion, keine extrem pathologische Blut-Eiweiß-Zusammensetzung, ausgeglichener Wasserhaushalt, gleiche Dosis bei gleicher Injektionsgeschwindigkeit), die Bestimmung der B.G.-Ausscheidung Aufschlüsse über die Leberfunktion geben kann. Auf Parallelen zu anderen Funktionstesten wurde besonders von WITZGALL und TREBBIN (113, 117) eingegangen, von röntgenologischer Seite von anderen Autoren entsprechende Untersuchungen angestellt (72, 6).

Für die Beurteilung der Leberexkretionsleistung bestehen wohl für B.V. und B.G. ähnliche Verhältnisse, wobei das B.G. noch empfindlicher zu reagieren scheint, dabei aber stärker durch Schwankungen des Bilirubinspiegels beeinflußt werden kann

3. Trotz der aufgezeigten Relation zwischen Leberfunktion und Kontrastmittelausscheidung, können B.G. und B.V. kaum zur praktisch nützlichen Leberfunktionsprüfung empfohlen werden.

a) Die Durchblutung der Leber scheint nicht unerheblich die Kontrastmittelausscheidung zu beeinflussen. Das wurde bereits von WITZGALL und TREBBIN (113, 117) beobachtet und konnte von röntgenologischer Seite von BARGON (6) wieder bestätigt werden.

Die eigenen Ergebnisse lassen dies besonders aus den Fällen der Gruppe Ib, Tabelle 4, und Gruppe V, Tabelle 8, vermuten.

b) Obwohl der Untersuchungsgang durch bloße Sammlung des Urins wesentlich vereinfacht ist und damit die stets als Belastung empfundenen Blutentnahmen entfallen, liegt der Nachteil in der gegenüber anderen Ausscheidungstesten aufwendigeren Nachweismethode.

V. Zur Methodik des Kontrastmittelnachweises

Nach den eingehenden eigenen Untersuchungen über die Fehler der angewandten Methode und den von LANGECKER (59) mitgeteilten Erfahrungen kann gesagt werden, daß die Genauigkeit der Methode für die biologischen Differenzierungen der eigenen Fragestellungen völlig ausreicht. Dabei können die Fehlerbereiche sicher noch durch Verwendung von ultrareinem Brom zur Oxydation wesentlich verringert und damit der Nachweisbereich noch vergrößert werden.

Die Methodik ist durchaus in einem klinischen Labor durchzuführen. Ihr Nachteil gegenüber den Nachweismethoden anderer klinischer Ausscheidungsteste ist der zeitliche und materielle Aufwand und die relativ komplizierte Durchführung.

Zu den bei CLERC (18), KOIKE und KOIKE (56), HENTRICH und PFEIFER (44), OTT und OTT (82), SCHÜSSLER (103) und HAMMER (41) erwähnten Methoden ist zu sagen, daß sie nach Erfahrungen des pharmakologischen Labors der Schering AG. Berlin entweder nicht reproduzierbar oder zu aufwendig, zu kompliziert oder zu ungenau zur Durchführung in einem normal ausgestatteten klinischen Labor erscheinen. Die sowohl bei Schering AG. Berlin (z.B. 61) als auch im röntgenologischen Institut der Westend-Klinik FU Berlin (67, 7, 112) angewandten Isotopenmethoden sind durchaus der Methode von SCHOENIGER (101, 102) in Modifikation nach LANGECKER (59) gleichzusetzen, wenn nicht sogar einfacher und genauer, doch nur mit aufwendigen Apparaten durchführbar und nicht für Routineuntersuchungen geeignet.

So entsprach also hinsichtlich Genauigkeit und Durchführung die angewandte Methode am besten den Versuchsbedingungen der Klinik

J Weitere Aufgabenstellungen, die sich aus den eigenen

Versuchen ergeben

1. Genaue Überprüfung der Blutelimination und der renalen Clearance bei Patienten und Gesunden mit gleichzeitiger Feststellung der Gallenclearance. Nur so kann nämlich dem genauen Ausscheidungsmechanismus eines Gallekontrastmittels nachgegangen werden, doch konnte in der eigenen Versuchsperiode diese Belastung keinem Patienten zugemutet werden. Dabei hielten auch folgende Überlegungen von dieser Untersuchung ab:

a) Gerade die frisch Operierten werden hinsichtlich der Exkretionsfähigkeit der Leber sicherlich Einschränkungen aufzuweisen haben, sei es nun durch Leberdurchblutungsstörungen oder durch andere Ursachen.

b) Der Gallefluß über ein Choledochusdrain wird kaum einen quantitativen Einblick in die Kontrastmittelausscheidung geben, da nie alle Galle aufgefangen werden kann, bessere Ergebnisse ließe die Verwendung einer Doppelballonsonde erwarten.

c) Dabei scheint auch für die Clearance-Bestimmungen eine Dauer-Infusion zur Erhaltung eines gleichmäßigen Blutspiegels zweckmäßig.

d) Die ideale Versuchsperson wäre ein "gesunder Cholecystektomierter", auf den die aufgeführten Bedingungen angewandt werden können, da hier auch die Funktion der Gallenblase als Gallereservoir und die Möglichkeit der Resorption des Kontrastmittels als Unsicherheitsfaktor ausfallen.

Diese Versuche könnten dann sicher eine Antwort über die fragliche Relation zwischen Nierenausscheidung und Blutelimination des Bilivistan⁸ geben. Inwieweit nämlich

Leber und Nieren in den einzelnen Ausscheidungsphasen des B.V. jeweils beteiligt sind und ob auch für die Nieren eine aktive Leistung angenommen werden kann, wie schon COOK u.a. (21) für die Leber hinsichtlich der Galleröntgenkontrastmittel angaben.

Besonders interessant wäre dabei ein Vergleich der Galleclearance von B.V. und B.G., möglichst an der gleichen Versuchsperson, ob nämlich die von LANGECKER u.a. (61) im Tierversuch festgestellte und von HOPPE (47) röntgenologisch bestätigte verzögerte Ausscheidung des B.V. über die Galle auch für den Menschen experimentell objektiviert werden kann.

2. Weiterhin wäre ein Vergleich der Röntgendarstellung von B.G. und B.V. bei Grenzfällen der Leberleistung sehr interessant, da B.V. eine größere röntgenologische "Durchschlagskraft" zu besitzen scheint und ein negativer Röntgenbefund aufgrund starker Leberschädigung seltener sein müßte als bei B.G. Dabei kann die gleichzeitige Messung der renalen Ausscheidung im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen und denen von WITZGALL und TREBBIN (113, 117) weitere Aufschlüsse geben.
3. Bei der hohen pathologischen B.V.-Urinausscheidung des B.V. erhebt sich die Frage, ob nicht grob orientierende Messungen bereits Aufschlüsse über die Leberfunktion geben können. So ist es vielleicht möglich, den Kontrastmittelgehalt des Urins durch Röntgenstrahlen zu bestimmen. Außerdem müßte schon eine Nieren- oder Blasaufnahme ab 2 Std.p.i. bereits Rückschlüsse auf eine Ausscheidungsinsuffizienz der Leber zulassen.

K Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde - nach intravenöser Gabe von Ioglycamid (Bilivistan^R = B.V.) in einer Dosierung von 20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff - die Konzentration von B.V. im Serum und die im Urin ausgeschiedene Menge bei 6 Gesunden und 39 Patienten unter standardisierten Bedingungen bestimmt.

Bei 6 Gesunden und 2 Patienten wurden exakte stündliche Serumbestimmungen, bei diesen sowie weiteren 5 Patienten stündliche Urinmessungen durchgeführt, weiterhin routinemäßig nur die als brauchbar und notwendig erkannten Werte bestimmt. Im Eigenversuch und bei einer gesunden Versuchsperson konnte dem Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf die Ausscheidung nachgegangen werden.

Blutelimination und B.V.-Urinausscheidung bei Gesunden wurde graphisch dargestellt, die biologische Halbwertszeit berechnet, ihre Werte bei Gesunden und Patienten mit der über die Nieren ausgeschiedenen B.V.-Menge, ausgedrückt in % der gegebenen Dosis, verglichen und in Beziehung zu Röntgendiagnostik, klinischem Gesamteindruck der Leberfunktion sowie klinischen Funktionsproben gesetzt.

Die Aufstellung des Quotienten

$$Q = \frac{\text{proz. Urinausscheidung der 1. Sammelperiode}}{\text{proz. Urinausscheidung der 2. Sammelperiode}}$$

und die Berechnung der renalen Clearance dienten zum weiteren Einblick in die Ausscheidungsverhältnisse.

Die B.V.-Bestimmung in Serum und Urin wurde nach Angaben von LANGECKER (59) mit eigenen Modifikationen selbst durchgeführt und erfolgte durch quantitativen Nachweis des organisch gebundenen Jods nach Überführung in die anorganische Form. Die eigene Fehlerbreite lag dabei unter $\pm 5 \%$, bei Extremwerten unter $\pm 10 \%$ der jeweils bestimmten Menge.

Die Versuchsergebnisse wurden unter Hinzuziehung der entsprechenden Literatur diskutiert und mit den geordnet vorliegenden Ergebnissen beim Iodipamid (Biligraphin^R = B.G.) verglichen.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

I. Blutelimination

Die Blutelimination der intravenös gegebenen Dosis von 10 g B.V. erfolgt im untersuchten Zeitraum (0 - 8 Std.p.i.) in zwei Phasen, wobei die erste und schnelle Phase, an der auch Verteilungsvorgänge beteiligt sind, sich noch eher graphisch als e-Funktion darstellen läßt als die zweite langsame Phase. Dabei wurde bei Gesunden für die erste Phase eine mittlere HWZ von 105 Minuten, in der zweiten Phase eine mittlere HWZ von 184,3 Minuten festgestellt. Die Untersuchung der Halbwertszeiten der zweiten Phase, gemessen zwischen 3 und 6 Stunden nach der Injektion, ergab:

1. Für Gesunde HWZeiten zwischen 162 und 216 Minuten, im Mittel 184,3 Minuten.
2. Für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion und Leberinsuffizienz HWZeiten zwischen 318 und 453 (600) Minuten, im Mittel 389 Minuten.
3. Dazwischen liegt eine Reihe von Fällen mit klinisch passageren Leberfunktionsstörungen und Leberdurchblutungsstörungen mit HWZeiten zwischen 141 und 225 Minuten, im Mittel 198 Minuten. Bei HWZ von 231, 237 und 267 Minuten wurden bereits auch andere Anzeichen der Leberschädigung klinisch festgestellt.

II. Urinausscheidung

1. Das Bilivistan wird im Urin ausgeschieden, und zwar in gewisser Relation zur Blutelimination.

a) Bei Gesunden wird eine Grenze von 18 % der Dosis 8 Stunden nach der Injektion nicht überschritten.

b) Zwischen 18 % und 25 % der Dosis liegen Fälle mit fraglichen Leberfunktionsstörungen (18 - 22 %) und Patienten, bei denen bereits andere Anzeichen klinisch feststellbarer Leberschädigung vorliegen (22 - 25 %).

c) Eindeutige klinisch noch kompensierte Leberschäden weisen eine Urinausscheidung von 25 - 34 % der Dosis auf. Die eindeutige Leberinsuffizienz beginnt ab 34 % und steigt bis 57,8 % an.

Durch Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit verringerte sich die B.V.-Urinausscheidung bei einer gesunden Versuchsperson (Fall A) um 7,7 % der Dosis und erhöhte sich bei einem Patienten (Fall G) um 3,8 %.

2. Die zur Orientierung errechnete renale Clearance bei Gesunden und Kranken lag 2 Stunden nach der Injektion wesentlich höher als nach 6 Stunden. Dabei steigen beide Werte bei Erhaltung der Differenz mit zunehmender Leberfunktionseinschränkung an.

3. Für das Ausscheidungstempo ergab sich aus der vereinfachten Messung der B.V.-Urinausscheidung über 0 - 4, 4 - 8 und 8 - 24 Stunden nach der Injektion

a) Die Hauptmenge der renalen Kontrastmittelausscheidung erfolgt innerhalb der ersten 4 Std.p.i.

b) Mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion steigt der 4 - 8 Std.-Wert gegenüber dem 0 - 4 Std.-Wert an. Der Quotient der B.V.-Urinausscheidung der ersten 4 Stunden durch die B.V.-Urinausscheidung der

zweiten 4 Stunden sinkt signifikant ab.

Darüber hinaus zeigt die Restausscheidung bei Lebergesunden zu vernachlässigende Werte (um 1 % der Dosis), während bei eingeschränkter Leberfunktion noch beträchtliche Spätausscheidung 8 - 24 Std.p.i. bis zu 14,9 % der Dosis nachzuweisen ist.

4. Die Messung der B.V.-Urinausscheidung in den ersten 8 Stunden nach der Injektion erweist sich als Ausscheidungstest und damit als Leberfunktionsprobe. Sie setzt jedoch normale Nierenfunktion, Blutzusammensetzung und Kreislaufverhalten voraus.

III. Röntgenologische Darstellung und B.V.-Urinausscheidung

Ein diagnostisch verwertbarer Röntgenbefund ist nur zu erwarten, wenn die B.V.-Urinausscheidung innerhalb von 8 Stunden nach der Injektion 25 % der Dosis nicht überschreitet. Ab diesem Wert ist, ausgelöst durch stark eingeschränkte Leberfunktion, eine Röntgendiagnostik kaum möglich. Es ist theoretisch eine deutliche Nierenfärbung zu erwarten.

IV. B.V. und B.G.

Ein Vergleich der entsprechenden Ergebnisse von B.V. und B.G. zeigt:

- a) B.G. weist bei geringer renaler Ausscheidung höhere Halbwertzeiten auf.
- b) Bei Verwendung als Leberausscheidungstest sind bei B.G. ähnliche Verhältnisse hinsichtlich der renalen Ausscheidung zu finden wie bei B.V.
- c) Hinsichtlich der Röntgendarstellung scheint B.V. eine größere "Durchschlagskraft" zu haben als das B.G.,

wahrscheinlich aufgrund seiner größeren Kontrastmitteldichte in den Gallenwegen. Die Frage nach dem negativen Röntgenbefund ist damit bei B.V. nicht mehr so kompliziert, sondern aus anderen Untersuchungsdaten zu lösen.

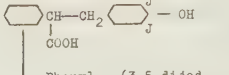
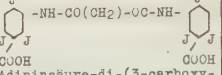
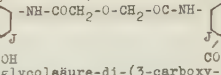
Vergleich zwischen:	Biliselectan ^R (B.S.)	Biligraphin ^R (B.G.) (Iodipamid)	Bilivistan ^d (B.V.) (Ioglycamid)	Autoren
1. Formel	 Phenyl -(3,5 diiod-4-oxyphenyl)-propionsäure	 Adipinsäure-di-(3-carboxy-2, 4, 6-trijodanilid)	 Diglycolsäure-di-(3-carboxy-2, 4, 6-trijodanilid)	24, 60
2. Jodgehalt	52,0 %	66,9 % 30 % B.G. = 150mg 50 % B.G. = 250mg	1 ml 50 % B.V. = 276mg Jod	40, 51
3. Applikationsart:	oral (i.v. nur experim.)	nur i.v. (i.m. mit Hyaluronidase)	nur i.v.	18, 33 60, 61
4. Plasmaproteinbindung (Tier u. Mensch)	Über 90 % nicht ultrafiltrierbar bei einem Plasmaspiegel von 20 mg%	Über 90 % (hauptsächlich Albuminbindung)	Über 90 %	9, 43 60, 61 74
5. Ausscheidung über Niere	(50) 60 - 80 %	ca. 11 %	(10) - 23 %	10, 11 54, 61 78, 79 113, 11
6. Ausscheidung über Stuhl	(10) 20 - 40 %	70 - 90 %	(n. 48 Std.) 75 %	10, 11 61, 77 113, 11
7. biologische HWZ	1 Komponente (Min.) 7,8 ± 2,8 2 " " " 78,4 ± 45,9 3 " " (Std.) 22,5 ± 6,8 (im Mittel 9,2 Std.)	1 Komp. (Min.) 12,2 ± 5,6 2 " " " 138,7 ± 50,5 3 " (Std.) 25,3 ± 15,1 zwischen 15-150 Min.: 50 Min. schnelle Komp.: 1,2 Tg. (98,5%) langsame " : 6 Tg. (2 %)	zwischen 15-150 Min.: 120 Min. schnelle Komp.: 0,9 Tg. (98,0%) langsame " : 3,5 Tg. (1,5%)	11, 61 112
8. Verträglichkeit (LD ₅₀ i.v. bei Ratte)	0,39 g/kg	(3,4) 3,8 g/kg	6,0 g/kg	38, 53 61, 115
9. klinische Anwendung als:	Na-Salz in Tabletten und Dragées	20%iges Na-Salz 30%iges Lithium-Salz 50%iges Methylglucaminsalz	50%ige Lösung - 10g Wirkstoff 20% Na-Salz + 30% Methylglucamin-Salz	15, 61 107
10. enterohepat. Kreislauf	+	- ca. 1 %	—	33, 43 60, 61 77, 78 113, 11
11. Umbau im Stoffwechsel	++ (zu 50 % als Glucuronid)	—	—	58, 60
12. Deiodierung	+	(+)	(+) ca. 10 mg pro Dosis	7, 61 104, 10 108
13. Blockierung der Schilddrüsenjodaufnahme	+	+	+	61, 66 105
14. Verbleib im Organismus	ca. 112 Tage	ca. 100 Tage nach 21 Tg. noch 0,2 % i.Körp. " " " 0,035% i.Urin	(wohl weniger) n. 12 Tg. noch 0,2 % i.Körp. n. 4 Tg " " 0,035% i.Urin	66, 69 112
15. unangenehme Nebenwirkungen (NW) in % der Fälle	ca. 20 % (hauptsächlich Diarrhoeen, andere NW bis zu 70 %)	10 - 30 % häufigste Reaktion: Übelkeit seltener Erbrechen gefährlich: neg. Kreislaufwirkung, Todesfälle bekannt	10 - 30 % Intensität geringer; Kreislaufwirkung minimal, Warnzeichen: bitterer Geschmack	15, 29 35, 47 70, 71 95, 96 100
16. Darstellung der Gallenblase: Gallengänge:	zu ca. 60 % der Fälle (negat. Röntgenbild nicht immer zu klären) von funktionstüchtiger Gallenblase abhängig. Erst Eindickung führt zur ausreichenden Kontrastwirkung des B.S. in der Galle	fast optimal hier hat der negative Ausfall zu fast 100 % diagnostischen Wert und kann nicht dem Kontrastmittel zur Last gelegt werden.	optimal	2, 4 12, 15 29, 32 40, 42 48, 57 72, 78 85, 98 106
17. heterotrope Ausscheidung über die Niere	röntgenologisch nicht erfassbar	normal: (-) pathol.: +	normal: + (bis zu 50%) pathol.: ++ (der Fälle)	s. Lit 16 und 3, 60

Tabelle 1. Die wichtigsten chemischen, pharmakologischen und klinischen Daten des Biliselectan^R, Biligraphin^R und Bilivistan^R

Pat.	B. V. - Urinausscheidung in den Einzelportionen																additive Werte							
	1/2 Std.p.i.		1 1/2 Std.p.i.		2 1/2 Std.p.i.		3 1/2 Std.p.i.		4 1/2 Std.p.i.		5 1/2 Std.p.i.		6 1/2 Std.p.i.		7 1/2 Std.p.i.		24 Std.p.i.		0-3 1/2 Std.p.i.		0-7 1/2 Std.p.i.		3 1/2-7 1/2 Std.p.i.	
	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.
A	16,5	5,67	18,5	3,84	19,5	1,34	21,5	0,69	21	0,46	17	0,27	25	0,23	24	0,183	0,85		11,54		12,863		1,143	
B	62,5	6,63	85	3,96	39	1,21	47,4	0,79	31	0,41	46	0,33	85	0,334	105	0,281			12,59		13,98		1,39	
C	25	2,35			285	10,1	93,5	0,92	27	0,34	35	0,31	25	0,185	31	0,123	0,31		13,37		14,32		0,95	
D	48	6,58	41	4,66	23	2,34	24	1,02	36	0,594	46	0,41	50	0,304	60	0,137			14,6		16,05		1,45	
E	89	6,83	44	4,42	24	2,61	28	1,19	27	0,54	40	0,4	59	0,34	49	0,21			15,05		16,73		1,68	
F	25	6,22	26	4,19	30	3,43	39	1,38	36	0,94	35	0,56	30,5	0,39	34,5	0,33	0,53		15,22		17,44		2,22	

Tabelle 2: Ausscheidungsverlauf des B.V. im Urin bei 6 gesunden Versuchspersonen der Gruppe Ia 0 - 24 Std. nach B.V.-Injektion mit Angaben der additiven Werte 0 - 3 1/2, 0 - 7 1/2 und 3 1/2 - 7 1/2 Std.p.i. Angaben der Harnmenge in ml, Angaben der B.V.-Menge in § der zu Versuchsbeginn intravenös injizierten B.V.-Dosis (20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff).

Pat.	B. V. - Urinausscheidung in den Einzelportionen																		additive Werte			
	1		2		3		4		5		6		7		8		24	0-4	0-8	4-8		
	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.		
	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.	ml	§ d.D.
28	38	8,44	23	4,4	41	4,53	43	3,01			64	2,24			97	1,275	2,23	20,38	23,9		3,52	
8	92	8,15	100	5,6	90	3,08	72	2,98	66	1,77	78	1,37	76	1,02	118	0,99	0,38	19,81	24,96		5,15	
18	108	10,11	46	5,5	29	4,42	18	4,42			80,5	4,12			107,5	5,2		23,45	32,77		9,32	
3	97,5	11,9	21,5	7,0	17,5	5,2	10	2,1			54,5	5,36			78	4,58	9,26	26,2	36,14		9,94	
17	92	13,65	56,5	8,01	57,5	6,32	56	4,76			177	5,38			174	3,18	6,6	32,74	41,20		8,56	

Tabelle 3: Urinausscheidung des B.V. bei 5 Patienten mit Leberfunktionsstörungen verschiedenen Ausmaßes 0 - 24 Std. nach B.V.-Injektion mit Angabe der additiven Werte 0 - 4, 0 - 8 und 4 - 8 Std.p.i. Angaben der Harnmenge in ml, Angaben der B.V.-Menge in § der zu Versuchsbeginn intravenös injizierten B.V.-Dosis (20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff).

Pat. Nr.	Diagnose	Röntgen- befund	B.V.-Urinscheidung in % der Dosis 0 - 4 0 - 8 8 - 24 Std.p.l.	Histolog. Punktionen- befunde	Laborchemische Befunde								
					B-Test Galak- tose	Galak- Gez. E.V.	Elektro- phorese	Bil.l.S.	Wetm.	Oadm.	Thym.	Trans- alkal. amph. Phosph. in E/ml	
22	ulcus ventr. (Zustand nach Cholecystektomie)	pos.	9,1 13,0 1,18			6,8		0,4	normal	Ø	Ø	6	22
5	völlig abgeheilte Hepatitis	etwas flau keine Kon- traktion	12,7 15,34	normales Leber- parenchym	5,3	2,8	6,8 normal	0,7	normal	Ø	(+)	13	35
15	ulcus ventr.	pos.	13,35 15,96 4,96			6,7		0,6	normal	Ø	Ø	12	22
9	"Intestinale Reizung"	pos.	17,4 10,73 0,96					0,56	normal	Ø	Ø	9	34
1	Narbenhernie nach Appendekt.	pos	20,1 22,04 1,06					0,78	normal	Ø	Ø	12	42

Tabelle 4: Urinabscheidung des B.V. bei 5 Patienten mit Erkrankungen im Oberbauch ohne klinisch angenommenen Leberschaden (Gruppe Ib)
in 3 Sammelperioden, 0 - 4, 0 - 8 und 8 - 24 Std. nach Injektion. Angabe der B.V.-Menge in % der zu Versuchsbeginn injizierten
Dosis (20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff).

Pat. Nr.	Diagnose	Röntgen- befund	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis 0 - 4 Std.p.i.	Histolog. Funktions- befunde	Laborchemische Befunde						
					B-Test	Galak- tose	Ges. E.W. phorese	Elektro- Bil.i.S. Weltm.	Cadm. Thym.	Trans. alkali- amin. Phosph. im E/ml	
31	Fettleber (chron. Cholelithiasis)	neg.	10,6 14,5	Fettleber	17,4	6,12	normal	0,7	normal	Ø	Ø 9
10	Fettleber Alk.	pos.	15,14 16,21 1,49	Fettleber kein Umbau o. Entzünd.	16	6,2	normal	0,9	normal	Ø	Ø 9
9	Zustand nach Hepatitis	pos.	16,9 18,14 0,52	leichte Fettleber			normal	1,0	normal	Ø	Ø 12
7	Fettleber Alk.	pos.	15,9 19,27 1,83	Fettleber intaktes Parenchym		6,8	normal	0,96	normal	Ø	Ø 9 40
35	Fettleber Alk.	pos	16,0 19,6 0,44	schwere Fett- leber Parenchym- Kollapt. Besirke Metastase	6,9			0,7	normal	Ø	SGOT 13,5 SGPT 13,5
26	Lebermetastase nach Abl. m. m.	flau	10,6 19,85			5,15	alle Glob. erhöht Ca-Verdacht	0,4	verkürzt +	0,6 ML	38
6	Zustand nach Hepatitis ep.	pos.	17,35 20,13		4,5	2,8	normal	0,6	normal	Ø	Ø 31
33	Zustand nach Hepatitis	pos.	16,95 22,13		8,3	7,56		1,5	verläng.	MKR 90mg%	SGOT 9 SGPT 15,7
20	tox. Fettleber n. Alkoholaabus	pos.	18,5 22,21 2,62	tox. Leber- schaden Periductu- litie	2,1			0,9	normal	MKR 50mg%	SGOT 27 SGPT 18
30	cholestat. Hepatit. beg. Cirrhose chron. Hepatitis	flau	18,7 23,3 2,23	präcirrhot Umbau Pericholangit.	10,9	7,2	entzünd- lich	0,64	normal	MKR 40mg%	SGOT 18 SGPT 9
25	Lebercirrhose	flau keine Kon- traktion	25,6 29,6	Cirrhose	19,2	6,8	Typ der Cirrhose	0,54	normal	+	2,2 ML
29	chron Hepatitis Cirrhose	neg.	22,8 32,6 5,34	postnekrot. Präcirrhose (maligne Hep. im Abklingen)	4,6	7,2	Typ der chron. Entzünd.	0,7	normal	MKR 50mg%	SGOT 54 SGPT 40,5
18	chron. Hepatitis Cirrhose	sehr flau	23,45 32,77	Bindegeweblige Proliferation Cirrhose	43	2,1 7,2	normal z. Zt. 0,9 d. Untersuch. vorher: chron. Entz. Cirrhose	normal	(+)	Ø	Ø 23 57

Tabelle 5: Urinausscheidung des B.V. bei 13 Patienten mit kompensiertem Leberschaden (Gruppe II) in 3 Sammelperioden 0 - 4, 0 - 8, 8 - 24 Std p.i.
Angaben der B.V.-Menge in % der zu Versuchsbeginn intravenös injizierten B.V.-Dosis (20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff).

Pat. Nr.	Diagnose	Röntgen- befund	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis 0 - 4 0 - 8 8 - 24 Std.p.l.	Histolog. Punktion- befunde	Laborchemische Befunde									
					B-Test	Galak- tose	Ges. B.W.	Elektro- phorese	Bil.1.S.	Wa.ten.	Oedm.	Thy.	Trans- amin. in B/ml	alkal. phosph.
24	Verdacht auf Pankreas-Tu. mit Lebermetastasen	flau	24,8 34,13 6,17		17				0,74	normal	+	1,0 ML	18	309
32	chron. Hepatitis (Lebercirrhose)	flau	31,1 34,25 14,9	frisch resid. chron. Hepatitis	32,7		7,2	Typ der chron. Entzünd	1,57	normal			SGOT 65 SGPT 65	
3	akuter Schub einer chron. Hepatitis Lebercirrhose	neg.	26,2 36,14 9,26	periporale Cirrhose + Verfettung			7,9	Zeichen d. chron. Entzünd.	0,46	normal	ø	+	22	90
17	Lebercirrhose	neg	32,74 41,3 6,6	Laparoskopie Lebercirrhose		2	7,0	Typ der Cirrhose	1,8	normal	+	(+)	34	
37	chron. Hepatitis Lebercirrhose	flau	33,43 44,03	akuter Schub chron. Hepatitis Zeichen der Entzündung Übergang zur Cirrhose	24,3		7,7	Alb ver- mindert gleich- erhöht	1,12	verläng.	+	11,8 ML	12	1,98
23	Lebercirrhose	extrem flau	34,6 54,9 10,0	Laparoskopie Cirrhose	45	1,3	6,0	Typ der Cirrhose	1,8	verläng.	(+)	3,6 ML	49	43
38	Lebercirrhose Geme. hepatikum + Cholelithiasis	neg.	36,6 57,8 11,5				7,35	Typ der Cirrhose	2,8	verläng.	+	+	56	48

Tabelle 6: Urinausscheidung des B.V. bei 7 Patienten mit beginnendem bis vollständig kompensierten Lebererhaden (Leberinsuffizienz) (Gruppe III)
in 3 Sammelperioden 0 - 4, 0 - 8 und 8-24 Std.p.l. Angaben der B.V.-Menge in % der zu Versuchsbeginn injizierten B.V.-Dosis
(20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff).

Pat. Nr.	Diagnose	Röntgen- befund	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis 0 - 4 0 - 8 - 24 Std.p.i.	Histolog. Funktions- befunde	Laborchemische Befunde									
					B-Test	Galak- tose	Ges. E.W. phorose	Elektro- Bil.i.S.	Weltm.	Cadm.	Thym.	Trans- amin. alkal. phosph. im E/ml		
28	Cholecystitis	neg.	20,38 23,9 2,23		8,1	neg.	5,3	0,88	normal	Ø	Ø	10 22		
27	-(cholelithiasis) Chole-cystitis -(lithiasis)	flau	18,2 25,1 0,47				5,3	1,41	normal	+	Ø	22 126		
36	Cholecystitis	flau	21,6 30,5				7,0	chron. entzündl. Geschehen	normal	(+)	1,6 ML SGOT 33 SGPT 33	150		
14	Cholecystitis (Spämetastase?)	(pos ?) oral 3 x neg.	24,2 33,5 6,08		7,2			0,48	verkürzt	(+)	Ø	41		
19	Gallenblasenempyem	neg.	25,6 33,55 6,97					0,51	(+)	(+)	3,5 ML	52		

Tabelle 7: Urinausscheidung des B.V. bei 5 Patienten mit chronischer Choleocystitis mit und ohne Cholelithiasis und eingeschränkter Leberfunktion (Gruppe IV) in 3 Sammelperioden 0 - 4, 0 - 8 und 8 - 24 Std. nach der Injektion. Angaben der B.V.-Menge in % der bei Versuchsbeginn injizierten B.V.-Dosis (20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff).

Pat. Nr.	Diagnose	Röntgen- befund	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis 0 - 4 0 - 8 - 24 Std.p.i.	Histolog. Funktions- befunde	Laborchemische Befunde								
					B-Test	Galak- tose	Ges. E.W. phorose	Elektro- Bil.i.S.	Weitm.	Cadm	Thym.	Trans- amin. alkal. Phosph. im E/ml	
12	Cholecystitis	neg.	13,4 17,46 6,04				6,3	Typ d.akut. Entzündung	0,5	normal	Ø	4,5	9 45
16	Cholecystitis ulcus duodeni	extrem flau	12,1 18,06 3,04				6,7	angedeut. Typ d.akut. Entzündung	0,97	normal	Ø	Ø	10 87
2	Cholecystitis + Cholelithiasis	groß.Kon- krement	14,1 20,1 1,4				5,35 -6,2 5,15	normal	0,4	normal	Ø	Ø	13 40
11	Cholecystitis	pos.	11,6 20,9						1,9	normal	(+)	Ø	9 31
13	Chole- cystitis	2 große Steine	13,3 20,9 2,2						1,0	normal	Ø	Ø	30
4	Chole- cystitis lithiasis	groß.Kon- krement in Pundus	20,1 22,52				6,8	normal	0,92	normal	(+)	Ø	9 43

Tabelle 8: Urinausscheidung des B.V. bei 6 Patienten mit chronischer Choleocystitis mit und ohne Cholelithiasis und intakter Leberfunktion (Gruppe V) in 3 Sammelperioden 0 - 4, 0 - 8 und 8 - 24 Std. nach der Injektion. Angaben der B.V.-Menge in % der bei Versuchsbeginn injizierten B.V.-Dosis (20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff).

Pat. Nr.	Diagnose	Röntgen- befund	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis 0 - 4 0 - 8 8 - 24 Std.p.i.	Histolog. Punktions- befunde	Laborchemische Befunde									
					B-Test	Galak- tose	Ges. E.W.	Elektro- phorese	Bil.i.S.	Weltm.	Cadm.	Thym.	Trans- alkal. amin. Phosph.	Im E/ml
34	Cholangitis mit Leberparenchym- schaden zustand nach Cholezystektomie	verbreitert. Choledochus mit Rück- stauung in Lebergefäße	11,8 12,47 0,88	Pericholangi- tis biliäre Preecolirrhose (Leberparen- chymschaden)	9,2		7,2	Zeichen der Ent- zündung	0,69	normal		+	SGOT 13,5 SGPT 13,5	
8	Hepatomegalie Diabetes chron. Hepatitis	extrem flau	19,81 24,96 0,38	Interst. Hepatitis Zeichen der Entzündung u. Verfärbung (periportale aktive Cirrhose?)	25	1,7 1) 7,35	1) normal 14,5-65		1,0	normal		✓	✓	38 62
21	Hepatomegalie bei oligosympto- matischer Hyperthyreose	pos.	23,6 27,4 3,3	Ausgeprägte Fettleber	0,6	neg.	6,7	chron. entzündl. Gesehen	0,45	normal		✓	✓	24 92

Abbildung 9: Urinausscheidung des B.V. bei 3 Patienten mit Besonderheiten in klinischer Diagnose und B.V.-Ausscheidung (Gruppe VI)
in 3 Sammelperioden 0 - 4, 0 - 8 und 8 - 24 Std.p.i. Angaben der B.V.-Menge in % der zu Versuchsbeginn intravenöse
injizierten B.V.-Dosis (20 ml einer 50 %igen Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff).

Pat. Nr.	B.V.-Urinauscheidung 0 - 8 Std.p.i. 8 - 24 Std.p.i.	Jod - Serumspiegel in mg%										H W Z (min)
		1/2	1	1 1/2	2	3	4	5	6	7	8	
		Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	
A	12,86	66,4	56,6	45,7	36,6	26,1	18,9	15,1	12,6	10,9	9,4	171
B	13,98	52,9	43,3	34,4	27,3	19,8	14,4	11,7	9,23	7,55		162
C	14,32	87,8	62,8	53,3	42	27,5	20,7	16,8	13,2	11,3	10,9	171
D	16,05	78,2	62,1	53	41,1	29	22,1	16,8	14,9	12,1		186
E	16,73	92,5	68,9	57,5	47,5	31,5	25,4	19,5	17,2	14,6	12,1	213
F	17,44	59,4	51,01	46,18	39,6	32,02	27,2	21,0	17,9	15,2	13,0	216

Tabelle 10: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion und daraus errechneten HWZzeiten bei 6 gesunden Versuchspersonen (Gruppe Ia). Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.S. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.

Pat. Nr.	B.V.-Urinauscheidung 0 - 8 Std.p.i. 8 - 24 Std.p.i.	Jod - Serumspiegel in mg%										H W Z (min)
		1/2	1	1 1/2	2	3	4	5	6	7	8	
		Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	Std.p.i.	
31	14,49				64,0	47,0			27,1			225
7	19,27				32,44	20,9			11,2			210
33	22,13	75,8			39,5	28,1	24,04		17,6		12,9	267
20	22,21				37,4	29,9			17,5			231
30	23,3				55,6	38,2			22,46			237
25	29,6	65,2	50,2		45,9	39,1	33,3		28,2		23,3	376

Tabelle 12: Die B.V.-Konzentration im Blutserum nach intravenöser Injektion und daraus errechneten HWZzeiten bei 6 Patienten aus Gruppe II mit kompensiertem Leberschaden. Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.S. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.

Pat. Nr.	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis		Jod - Serumspiegel in mg %			H W Z (min)
	0 - 8 Std.p.i.	8 - 24 Std.p.i.	2 Std.p.i.	3 Std.p.i.	6 Std.p.i.	
22	13,0	1,18	35	24	12,8	185
5	15,34		44,94	29,94	17,0	215
15	15,98	4,96	58,96	39,0	19,01	168
1	22,04	1,06	44,6	32,1	17,0	198

Tabelle 11: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion und daraus errechnete HWZeiten bei 4 Patienten aus Gruppe Ib mit Erkrankungen im Oberbauch ohne klinisch angenommenen Leberschaden. Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.S. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.

Pat. Nr.	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis		Jod - Serumspiegel in mg %			H W Z (min)
	0 - 8 Std.p.i.	8 - 24 Std.p.i.	2 Std.p.i.	3 Std.p.i.	6 Std.p.i.	
24	34,13	6,17	40,8	34,1	25,4	420
32	34,25	14,9	62,08	53,2	38,2	387
37	44,03		49,86	40,1	27,2	318
23	54,9	10,0	32,44	25,8	19,54	453

Tabelle 13: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion und daraus errechnete HWZeiten bei 4 Patienten aus Gruppe III mit beginnendem bis vollständig dekompensiertem Leberschaden. Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.S. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.

Pat. Nr.	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis		Jod - Serumspiegel in mg %			H W Z (min)
	0 - 8 Std.p.i.	8 - 24 Std.p.i.	2 Std.p.i.	3 Std.p.i.	6 Std.p.i.	
27	25,1	0,47	43,8	33,3	24,14	366
36	30,5		52	47,2	38,9	600
19	33,55	6,97	54,8	44,82	32,44	390

Tabelle 14: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion und daraus errechnete HWZeiten bei 3 Patienten aus Gruppe IV mit chronischer Cholecystitis und eingeschränkter Leberfunktion. Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.S. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.

Pat. Nr.	B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis		Jod - Serumspiegel in mg %			H W Z (min)
	0 - 8 Std.p.i.	8 - 24 Std.p.i.	2 Std.p.i.	3 Std.p.i.	6 Std.p.i.	
12	17,46	6,04	53,2	31,5	18,12	222
16	18,06	3,04	52,8	39,1	22,01	219
2	20,1	1,4	60,26	47,0	22,84	171
13	20,9	2,2	48,6	32,9	13,3	141

Tabelle 15: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion und daraus errechnete HWZeiten bei 4 Patienten aus Gruppe V mit chronischer Cholecystitis mit und ohne Cholelithiasis und intakter Leberfunktion. Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.S. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.

Gruppe I a		Gruppe I b		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV		Gruppe V	
Pat. Nr.	Cl. (ml/min) 2 Std.p.i. 6 Std.p.i.	Pat. Nr.	Cl. (ml/min) 2 Std.p.i. 6 Std.p.i.	Pat. Nr.	Cl. (ml/min) 2 Std.p.i. 6 Std.p.i.	Pat. Nr.	Cl. (ml/min) 2 Std.p.i. 6 Std.p.i.	Pat. Nr.	Cl. (ml/min) 2 Std.p.i. 6 Std.p.i.	Pat. Nr.	Cl. (ml/min) 2 Std.p.i. 6 Std.p.i.
A	3,8 1,66	22	6 7	31	7,4 3,3	24	10,2 6,7	37	3,6 6,6	12	5,8 2,8
B	4,07 3,3	5	6,5 3,57	7	11,25 6,9	32	11,5 1,9	36	9,5 5,26	16	4,02 6,23
C	2,22 1,3	15	5,21 3,18	33	9,09 6,77	37	15,2 8,95	19	10,6 5,64	2	5,4 7,0
D	5,25 1,88	1	10,4 2,62	20	11,4 4,8	23	24,6 24,1			13	6,3 13,1
E	5,05 1,92			30	7,73 4,7						
F	7,84 2,02			25	12,9 3,27						

Tabelle 16:

Die renale Clearance (Cl.) = $\frac{\text{Harnkonzentration (mg\%)}}{\text{Plasmakonzentration (mg\%)}} \times \text{ausgeschiedene Harnmenge pro Minute (ml/min)}$
 bei Gesunden und Kranken nach intravenöser Gabe von 20 ml einer 50 %igen B.V.-Lösung, entsprechend 10 g Wirkstoff.
 errechnet aus der Jod-Serumkonzentration (mg%) 2 und 6 Stunden nach intravenöser Injektion und dem aus der entsprechenden B.V.-Urinausscheidung bestimmten Harnvolumen pro Minute (ml/min) und der B.V.-Konzentration im Urin (mg%).
 Die Gruppenbezeichnung entspricht der in den Tabellen gegebenen Einteilung

Mittelwerte der:		Gruppe :				
		I a	I b	II	III	IV
		V				
B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis 0 - 4 Std.p.i.		13,72	13,81	17,7	30,5	21,8
B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis 4 - 8 Std.p.i.		1,472	2,8	3,8	11,4	7,92
B.V.-Urinausscheidung in % der Dosis 0 - 8 Std.p.i.		15,19	16,61	21,5	41,9	29,72
Clearance (ml/min) 2 Std.p.i.		4,7	7,02	10,1	15,3	9,9
Clearance (ml/min) 6 Std.p.i.		2	3,1	4,96	10,9	5,83
quotient (Q) = proz. Urinausscheid d.1. Sammelperiode proz. Urinausscheid d.2. Sammelperiode		9,3	5,0	4,6	2,7	2,76
						2,2

Tabelle 17: Zusammenstellung der Mittelwerte bei Gesunden und Kranken a) der B.V.-Ausscheidung im

Urin (in % der zu Versuchsbeginn intravenös gegebenen Dosis von 10 g B.V.),

b) der renalen Clearance 2 und 6 Std. nach intravenöser Injektion (errechnet aus

Tabelle 16, in ml/min) c) der Quotienten der prozentualen B.V.-Urinausscheidung beider Sammelperioden. Die Gruppenbezeichnung entspricht der in den Tabellen gegebenen Einteilung, dabei sind nur die Fälle berechnet, bei denen auch die Jod-Serum-Konzentration bestimmt wurde.

Pat. Nr.	B.V.-Urinaus- scheidung in % d.Dosis 0-8 Std.p.i.	Ges.E.W. g %	Proz.Verteilung der Plasmafraktionen					
			Alb.	Glob.				
			%	α_1 %	α_2 %	β %	γ %	γ_2 %
34	12,47	7,2	43	3	12	17	25	
31	14,5	6,12	38	3	13	24	22	
5	15,34	6,8	53	5	9	17	17	
12	17,46	6,3	52	6	14	11	17	
16	18,06	6,7	50	8	13	10	19	
7	19,27	6,5	56	7	12	10	16	
26	19,85	5,15	38	9	12	17	24	
33	22,13	7,56	40	4	8	19	29	
4	22,52	6,8	57	6	11	9	18	
30	23,3	7,2	31	3	10	21	35	
8	24,96	7,35	55	5	8	13	19	
8	24,96	6,5	51	5	8	8	28	
21	27,4	6,7	43	7	11	12	28	
25	29,6	6,8	47	5	8	11	29	
36	30,05	7,0	46	7	11	12	24	
29	32,6	7,2	37	3	7	18	35	
24	34,13	4,65	49	13	15	12	11	
32	34,25	7,2	41	2	11	16	36	
3	36,14	7,0	49	6	11	12	23	
17	41,3	7,0	42	6	8	9	36	
37	44,03	7,7	35	4	6	12	43	
23	54,9	6,0	35	5	7,5	6	7,5	38
38	57,8	7,35	26	3	6	6	8	51

Tabelle 18: Ergebnisse der papierelektrophoretischen Untersuchungen bei Patienten im Vergleich zur B.V.-Urinausscheidung (in % der zu Versuchsbeginn gegebenen B.V.-Dosis von 10 g).

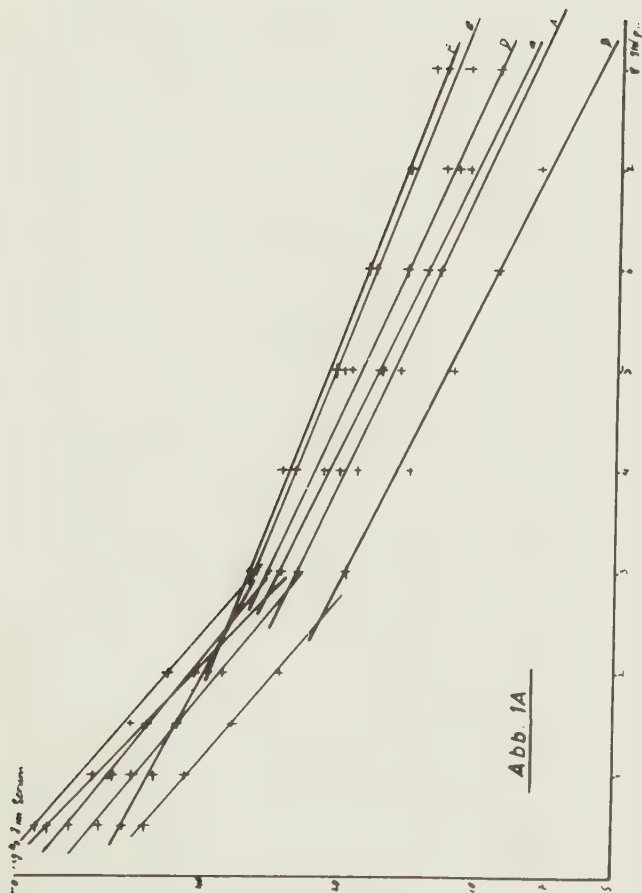


Abb 1A

Abb. 1A: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion bei 6 gesunden Versuchspersonen. Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.s. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod. Die Kennzeichnung der Kurven entspricht der Bezeichnung der Fälle in den Tabellen.



Abb 1B

Abb. 1B: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion und Leberinsuffizienz. Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.S. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.
Die Kennzeichnung der kurven entspricht der Bezeichnung der Tablle in den Tabellen.

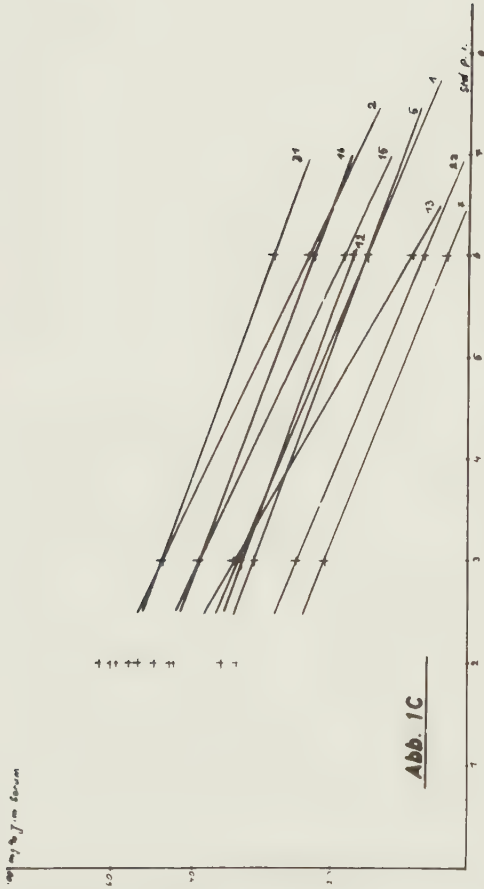


Abb. 1C: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion bei Patienten mit fraglicher Leberfunktionsstörung (Leberdurchblutungsstörung, klinisch kaum zu objektivierende Leberschaden bzw. klinisch passagere Funktionsstörungen). Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods i.S. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.
Die Kennzeichnung der Kurven entspricht der Bezeichnung der Fälle in den Tabellen.



Abb. 1D: B.V.-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion bei Patienten mit bereits feststellbaren Zeichen der Leberfunktionsstörung. Die Konzentrationsangaben entsprechen den Konzentrationen des Gesamtjods 1.5. (mg%) nach intravenöser Verabreichung von 10 g B.V., entsprechend 5,52 g Jod.

Die Kennzeichnung der Kurven entspricht der Bezeichnung der Fälle in den Tabellen.

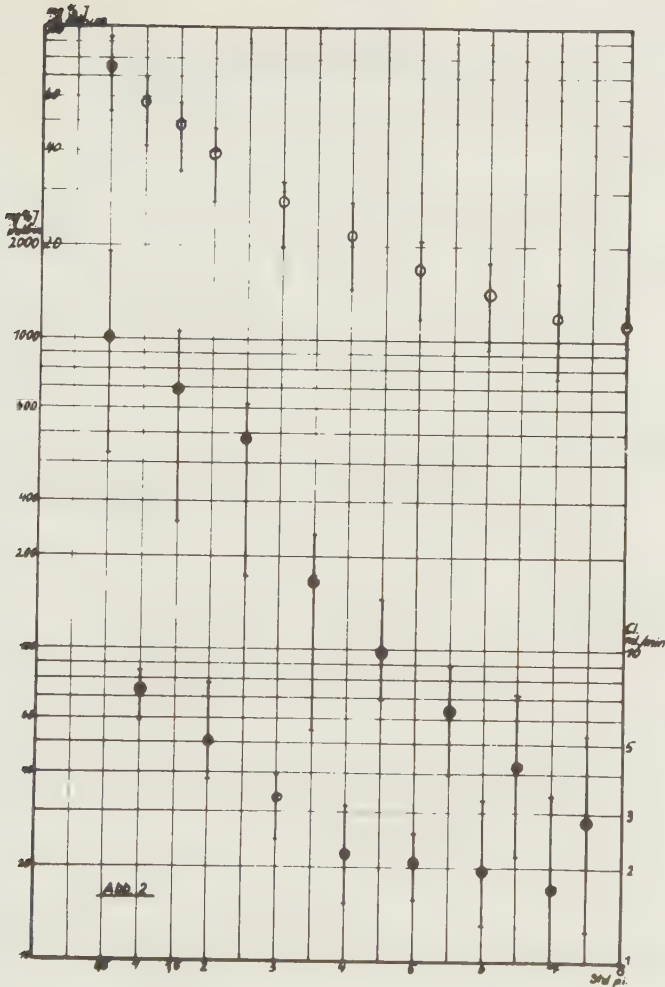


Abb. 2: Elimination des B.V. bei 6 gesunden Versuchspersonen in ihrem zeitlichen Verlauf.

- = Im Blut, ausgedrückt in Gesamtjod i.S. (mg%)
Angabe der Mittelwerte mit Extremwerten.
- = Im Urin, ausgedrückt in Gesamtjod (mg%) im
Urin. Angabe der Mittelwerte mit Extremwerten.
- = Errechnete renale Clearance (Cl.ml/min).
Angaben der Mittelwerte mit Extremwerten.

Literaturverzeichnis

- 1) Alderson, D.A.
"Orale Cholecystographie".
Münch.med.Wschr. 102 (1960) 2612
- 2) Aldridge, N.H.
"Rapid examination of the biliary tract.
A new technique with Biligrafin".
J.of the Fac.of Radiol. (London) 6 (1955) 243
- 3) Alpi, G., Paliaga, B.
"Darstellung der Harnwege im Verlauf einer
intravenösen Cholecysto-Cholangiographie".
Fegato 7 (1961) 486
- 4) Arianoff, A., Henrard, E., v. Rossum, R.
"La cholecystographia intraveneuse".
Acta Gastro-Enterologica Belgica 16,12 (1953) 736
- 5) Barna, S., Antal, P., Erödi, F., Hell, F.
"Biligraphin-Untersuchungen bei Magenbeschwerden
nach Magenresektion".
Röntgenbl. 10 (1957) 146
- 6) Bargon, G.
"Leberbiopsie, Zweifarbstofftest und Biligrafin-
ausscheidung".
Fortschr. Röntgenstr. 104 (1966) 790
- 7) Baron, D.K.
"Untersuchungen über den Verbleib eines nieren-
gängigen und eines lebergängigen Röntgenkontrast-
mittels im menschlichen Körper".
Inaugural-Dissertation FU Berlin 1964,
Strahleninstitut Prof. Oeser

- 8) Bell, H.D.C., Braband, H.,
"Bilivistan - a new contrast medium for
intravenous cholangiography".
Br.J.Radiol. 39 (1966) 63
- 9) Bennhold, H., Ott, H., Wiech, M.
"Über den Bindungsunterschied lebergängiger und
nierengängiger Substanzen an die Serumeiweiß-
körper".
Dtsch.med.Wschr. 1 (1950) 11
- 10) Billion, H.
"Vergleichende Untersuchungen mit radioaktivem
Biliselectan und Biligraphin".
Dtsch.med.J. 5 (1954) 214
- 11) Billion, H., Frommhold, W., Oeff, K., Schütz, W.
"Untersuchung der Verteilung und Ausscheidung von
radioaktivem Biliselectan und Biligraphin beim
Menschen".
Ärztl.Wschr. 1 (1955) 574
- 12) Böttner, H., Schlegel, B.
"Klinische Betrachtungen zur Darstellung der
Gallenblase mit Biliselectan".
Klin.Wschr. 21 (1942) 201
- 13) Bopp, J.
"Erfahrungen mit Bilivistan in der ambulanten
Praxis".
Röntgenbl. 18 (1965) 199
- 14) Braun, G., Mex, A., Pezold, F.A.
"Klinische und experimentelle Studien über den
Bromsulphaleintest".
Dtsch.Arch.klin.Med. 200 (1953) 520

- 15) Bresch, J.
"Untersuchung zur Güte von Medikamenten zur
Kontrastdarstellung der Gallenblase".
Inaugural-Dissertation FU Berlin 4.1.1954,
Strahleninstitut Prof. Oeser
- 16) Buchtala, V., Walter, F.
"Vergleichende cholecystographische Untersuchungen
mit verschiedenen Röntgenkontrastmitteln peroral
und i.v. und der diagnostische Wert der
24-Std.-Kontrolle".
Münch.med.Wschr. 100 (1958) 1240
- 17) Chudáček, Zd., Lahn, V.
"Die Bedeutung der Serumtransaminasen für die
intraveneuse Cholangiographie mit Biligraphin".
Fortschr. Röntgenstr. 91 (1957) 629
- 18) Clerc, E.
"Die Ausscheidung von Biligraphin beim Hund nach
verschiedenen Arten parenteraler Darreichung
durch Niere und Leber".
Ärztl.Wschr. 2 (1955) 1156
- 19) Clerc, E.
"Verteilungs- und Diffusionsvorgänge bei
Sulfonamiden".
Inaugural-Dissertation FU Berlin 1950
- 20) Cohn, E.M., Berger, S.M., Kremens, V.
"Cholecystographie in the presence of jaundice".
Ann.intern.Med. 46 (1954) 53
- 21) Cook, D.L., Lawler, C.A., Calvin, L.D., Green, D.M.
"Mechanism of bile formation".
Amer.J.Physiol. 71 (1952) 62

- 22) Crecelius, G.A.
"Beitrag zur Methodik der peroralen Darstellung
der Gallenblase und der großen Gallenwege".
Berl.Med. 10 (1959) 443
- 23) Delprat, G.D., Epstein, N.N., Kerr, W.J.
"A new liver function test".
Arch.Int.Med. 34 (1924) 533
- 24) Dohrn, M., Diedrich, P.
"Ein neues Kontrastmittel für die Gallenblase".
Dtsch.med.Wschr. (1940) 1133
- 25) Dost, F.H.
"Fließgleichgewichte im strömenden Blut".
Dtsch.med.Wschr. 87 (1962) 1833
- 26) Dost, F.H.
"Halbwertszeit und totale Clearance".
Zeitschr.f.d.ges.inn.Med. (1954) 546
- 27) Dost, F.H.
"Die Clearance".
Klin.Wschr. (1949) 257
- 28) Dubach, U.C.
"Erhöhte Bromsulphaleinretention nach
Cholecystographie".
Schweiz.med.Wschr. 92 (1962) 393
- 29) Egeblad, M.
"Bilivistan^R, a new contrast medium for i.v.
cholegraphy".
Danish med.Bulletin 13 (1966) 36
- 30) Fenstermann, R.
"Die Funktionsprüfung der Leber mit Azurubin - S".
Münch.med.Wschr. 1 (1926) 859

- 31) Frik, W.
"Der Anwendungsbereich verschiedener Kontrast-
mittel für die Röntgenuntersuchung des
Gallenwegssystems".
Der Internist 5 (1964) 465
- 32) Frik, W., Cen, M.
"Klinische Erfahrungen mit einem neuen i.v.
injizierbaren Gallenkontrastmittel".
Arzneim.Forsch. 14 (1964) 454
- 33) Frommhold, W.
"Ergebnisse bei der Anwendung von etikettiertem
Biliselektan".
Fortschr.Röntgenstr. 77 (1952) 18
- 34) Frommhold, W.
"Ein neuartiges Kontrastmittel für die
intravenöse Cholecystographie".
Fortschr.Röntgenstr. 79 (1953) 283
- 35) Frommhold, W., Braband, H.
"Zwischenfälle bei Gallenblasenuntersuchungen
mit Biligrafin und ihre Behandlung".
Fortschr.Röntgenstr. 92 (1960) 47
- 36) Gaebel, E., Teschendorf, W.
"Darstellung der Gallenwege mit Biligraphin".
Röntgenbl. 4 (1953) 162
- 37) Gaebel, E., Teschendorf, W.
"Über die Röntgenuntersuchung der Cholecystitis".
Radiol.Clin. 27 (1958) 227
- 38) Gloxhuber, Chr.
"Die tierexperimentelle Pharmakologie und Toxikolo-
gie von Nieren- und Röntgenkontrastmitteln".
Röntgenbl. 16 (1965) 479

- 39) Graham, E.A., Cole, W.H., Copher, G.H., Moore, S.
"Simultaneous cholecystography and tests of
hepatic and renal function".
J.amer.med.Ass.(J.A.M.A.) 86 (1926) 467
- 40) Haastert, S.
"Verträglichkeit und diagnostische Ergebnisse bei
der klinischen Erprobung von Bilivistan (SH 419)".
Fortschr.Röntgenstr. 101 (1964) 176
- 41) Hammer, B.,
"Der Blutjodspiegel bei der peroralen Chole-
cystographie".
Wien.med.Wschr. 112 (1962) 185
- 42) Hardie, R.W.W., Israelski, M.
"Intravenous Cholangio-Cholecystography with
"Biligradin" its value as compared with the
oral contrast method".
Brit.med.J. 6 (1956) 779
- 43) Harwart, A., Kimbel, K.-H., Langecker, H.
"Die Beurteilung von Resorption und Ausscheidung
des Gallekontrastmittel".
Arch.exp.Path.u.Pharm. 230 (1957) 367
- 44) Hentrich, K., Pfeifer, S.
"Zur komplexometrischen Bestimmung jodhaltiger
Röntgenkontrastmittel".
Pharmazie 21 (1966) 296
- 45) Hoesch, K.
"Über das Schicksal des intravenös injizierten
Tetraiodphenolphthaleinnatriums beim Menschen".
Münch.med.Wschr. 1 (1926) 1109

- 46) Honetz, N., Kotzaurek, R.
"Jodspiegeluntersuchungen im Serum nach Gabe von
-(3-dimethylaminomethylenamino-2,4,6-trijod-
phenyl)propionsaures Calcium".
Fortschr.Röntgenstr. 101 (1964) 302
- 47) Hoppe, G.
"Ein verbessertes Kontrastmittel zur intravenösen
Cholecystographie".
Arzneim.Forsch. 14 (1964) 457
- 48) Hoppe, G.
"Das positive Cholangiogramm als Wertmaßstab
für Gallenkontrastmittel".
Fortschr.Röntgenstr. 100 (1964) 521
- 49) Hornbostel, H., Piesbergen, H., Sauer, R.
"Die röntgenologisch erfaßbare Verweildauer oraler
Kontrastmittel in der gesunden Gallenblase".
Zeitschr.f.Gastroenterologie 3 (1965) 149
- 50) Hornykiewytsch, Th.
"Intravenöse Cholangiographie. Grundlagen,
Technik, Ergebnisse".
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1956
- 51) Hornykiewytsch, Th., Stender, H.St.
"Ergebnisse und Erfahrungen bei der Untersuchung
von 1000 Patienten mit Biligrafin.
Ärztli.Wschr. 9 (1954) 564
- 52) Hornykiewytsch, Th., Stender, H.St.
"Über das funktionell-morphologische Verhalten
der Gallenwege unter normalen und pathologischen
Bedingungen".
Med.Monatsschr. 12 (1954) 822

- 53) Junkmann, K.
"Perorale Cholecystographie mit Biliselectan".
Klin.Wschr. 20 (1941) 125
- 54) Kimbel, K.H., Börner, W., Heise, E.
"Untersuchungen mit radioaktivem Biligrafin".
Fortschr.Röntgenstr. 83 (1955) 1
- 55) Kimbel, K.H., Heinkel, K., Börner, W.
"Die Ausscheidung des Na-Salzes des Adipinsäure-
bis-(2,4,6-trijod-3-carboxy-anilid) bei der
Ratte".
Arzneim.Forsch. 6 (1956) 225
- 56) Koike, N., Koike, H.
"Methoden zum Nachweis des Biligraphins und ihre
klinische Anwendung".
Berl.Med. 7 (1956) 215
- 57) Kramer, M.
"Zur Pharmakologie von Kontrastmitteln für die
intravenöse Cholangiographie".
Arzneim.Forsch.(Drug.Res.) 14 (1964) 451
- 58) Langecker, H., Ertel, Ch.
"Das Schicksal der (4-Hydroxy-3,5-dijodphenyl)-
-phenylpropionsäure im Organismus des Hundes".
Arch.exp.Path.u.Pharm. 230 (1957) 374
- 59) Langecker, H.
"Die Verbrennung von Körperflüssigkeiten in
Sauerstoffatmosphäre und ihre Anwendung zur Jod-
bestimmung in kontrastmittelhaltigen Flüssig-
keiten".
Klin.Wschr. 1 (1959) 471

- 60) Langecker, H., Harwart, A., Junkmann, K.
"2,4,6-Trijod-3-acetaminobenzoessäure-Abkömmlinge
als Kontrastmittel".
Arch.exp.Path.u.Pharm. 220 (1953) 1959
- 61) Langecker, H., Harwart, A., Kolb, K.-H., Kramer, M.
"Diglycolsäure-di-(3-carboxy-2,4,6-trijodanilid)
(Ioglycamid), ein Kontrastmittel für intravenöse
Cholangiographie".
Arch.exp.Path.u.Pharm. 247 (1964) 493
- 62) Lasser, E.C., Farr, R.S., Fujimagari, T., Tripp, W.N.
"The significans of protein bindung of contrast
media in roentgen diagnosis".
Amer.J.Roentgenol. 87 (1962) 338
- 63) Lauer-Schmaltz, W.
"Erfahrungen über perorale Cholecystographie mit
dem neuen Kontrastmittel Biliselectan".
Münch.med.Wschr. (1940) 1139
- 64) Lepehne
"Über Leberfunktionsproben".
Münch.med.Wschr. 1 (1922) 342
- 65) Leupold, F., Heuck, F.
"Untersuchungen über die Ausscheidung des Galle-
kontrastmittels "Biligradin" bei Gesunden und
Kranken".
Fortschr.Röntgenstr. 87 (1957) 443
- 66) Lorenz, F.
"Die Beeinflussung der Jodspeicherfunktion der
Schilddrüse durch jodhaltiges Röntgenkontrast-
mittel".
Inaugural-Dissertation FU Berlin 1963
Strahleninstitut Prof. Oeser

- 67) Ludin, H., Lauchenauer, Cl.
"Vergleichende Prüfung von Biligrafin und peroral
wirksamen Cholangio-Cholecystographie-Kontrast-
mitteln (Biloptin und verwandte Substanzen)".
Schweiz.med.Wschr. 90 (1960) 471
- 68) McChesney, E.W., Hoppe, J.O.
"Observations on the metabolism of iodopanoic
acid".
Arch.int.pharmacodyn. XCIX (1954) 127
- 69) Man, E.B.
"A note about iodine-containing contrast media
and the interference of teridax for cholangio-
grams in evaluation of thyroid function by
measurement of serum iodine".
Amer.J.Roentgenol. 83 (1960) 497
- 70) Maurer, H.-J.
"Zur Ätiologie und Therapie von Kontrastmittel-
zwischenfällen".
Fortschr.Röntgenstr. 92 (1960) 60
- 71) Maurer, H.-J., Puppe, H., Völker, R.
"Untersuchungen zur Kreislaufbelastung durch
trijodierte Gallenkontrastmittel".
Fortschr.Röntgenstr. 95 (1961) 821
- 72) Möckel, G.
"Vergleiche zwischen Leberspektrum und
Cholangiographie".
Kongr.Bericht 58. Tagung d.Nordwestdeutschen
Ges.f.innere Medizin, Hamburg 1962
- 73) Neymeyr, A., Parzer, O., Vetter, H.
"Zur Problematik der Bromsulphalein-Clearance
als Leberfunktionsprüfung".
Dtsch.med.Wschr. I (1954) 1093

- 74) Oeff, K.
"Papierelektrophoretische Untersuchungen der
Bindung von radioaktivem Biliselectan an
Serumalbumin".
Arch.exp.Path.u.Pharm. 222 (1954) 523
- 75) Oeff, K., Frommhold, W., Pezold, F.A., Schuchter, A.
"Zum Problem einer Funktionsprüfung der Leber
mit radioaktivem Biliselektan".
Klin.Wschr. (1953) 123
- 76) Oeser, H., Billion, H.
"Untersuchungen mit etikettiertem Biliselektan".
Fortschr.Röntgenstr. 74 (1951) 197
- 77) Oeser, H., Billion, H.
"Funktionelle Strahlendiagnostik durch
etikettierte Röntgenkontrastmittel".
Fortschr.Röntgenstr. 76 (1952) 431
- 78) Oeser, H., Frommhold, W.
"Cholecystography and cholangiography.
A historical and critical review with
recommandation of a new contrast medium".
Department of Radiology FU Berlin
- 79) Oeser, H., Frommhold, W.
"Cholegraphy. The new contrast medium Biligrafin".
Acta radiol. 43 (1955) 355
- 80) Oeser, H., Taenzer, V.
"Die Gallenblase röntgenologisch gesehen und
beurteilt".
Med.Mitteilungen 24. Jg. 1.Heft April 1963

- 81) Oeser, H., Taenzer, V.
"Zwischenfälle und Wert der Vorproben bei
Kontrastmitteluntersuchungen".
Der Radiologe 5 (1965) 167
- 82) Ott, P., Ott, W.
"Röntgenologische Nachweise der Ausscheidung
jodhaltiger Kontrastmittel verbunden mit
quantitativen Jodbestimmungen".
Fortschr.Röntgenstr. 84 (1956) 447
- 83) Ott, P., Ankel, Th., Güldenbergl, J.
"Was sagen quantitative Bestimmungen von
Biligrafinausscheidungen aus?"
Ärztl.Forschung 14 (1960) 147
- 84) Ott, P., Ott, W., Ankel, Th.
"Vergleichende Betrachtungen über die Ausscheidung
moderner "Gallekontrastmittel" bei gesunden
Menschen".
Ärztl.Forschung 15 (1961) 563
- 85) Pahl, R.
"Schnelle und erweiterte Gallenwegsdiagnostik
mit dem neuen i.v. applizierbaren Kontrast-
mittel "Biligradin".
Dtsch.med.Wschr. 1 (1954) 363
- 86) Pannhorst, R., Hajowsky, K.
"Verwendung der renalen Biligradin-Ausscheidung
in der klinischen Diagnostik".
Ärztl.Wschr. 10 (1955) 845
- 87) Pezold, F.A.
"Über die Bindung von Phenolphthetrabromphthalein-
dinatriumsulfonat an Humanseren im Hinblick auf
den "Bromsulphaleintest" ".
Z.ges.exp.Med. 121 (1953) 600

- 88) Pezold, F.A., Kessel, M.
"Der Bromsulphaleintest in der Leberdiagnostik".
Dtsch.Arch.klin.Med. 204 (1957) 518
- 89) Plötner, K., Kühn, H.A., Wirsching, W.
"Die quantitative Bestimmung der renalen Bromsulphaleinausscheidung als Leberfunktionsprobe".
Dtsch.med.Wschr. 2 (1958) 2051
- 90) Pongratz, A.
"Chemische Konstitution und Eignung als Röntgenkontrastmittel".
Scientia Pharmaceutica 23 (1955) 188
- 91) Priewe, H., Rutkowsky, R., Pirner, K., Junkmann, K.
"Derivate der 2,4,6-Trijod-3-aminobenzoesäure".
Chem.Ber. 87 (1954) 651
- 92) Roggenstroh, D.
"Beitrag zur Leberfunktionsprüfung mit Azurubin - S".
Med.Klinik 1 (1949) 309
- 93) Rosenthal, F., v.Falkenhausen, M.
"Beiträge zu einer Chromodiagnostik der Leberfunktion".
Klin.Wschr. 1 (1922) 832
- 94) Rosenthal, M., White, C.D.
"Clinical application of the Bromsulphalein-Test for hepatic function".
J.amer.med.Ass. 84 (1925) 1112
- 95) Saltzmann, G.-F.
"Side-effekts of Biligrafin forte".
Acta radiol. 51 (1959) 121

- 96) Saltzmann, G.-F., Sundström, K.-A.
"The influence of different contrast media for
cholegraphy on blood pressure and pulse rate".
Acta radiol. 54 (1960) 353
- 97) Schaaf, J., Wilhelm, G.
"Erfahrungen mit den heutigen Gallenkontrastmitteln
unter besonderer Berücksichtigung der oralen
Verbindungen".
Ärztl.Wschr. 12 (1957) 751
- 98) Schirmeisen, R.P.
"Die röntgenologischen und klinischen Erfahrungen
mit einem neuen intravenösen Gallenkontrast-
mittel SH 419 Bilivistan".
Röntgenbl. 17 (1964) 99
- 99) Schirmeisen, R.P.
"Über die Leistungsfähigkeit und Verträglichkeit
eines neuen oralen Gallenkontrastmittels (SH 771)".
Röntgenbl. 18 (1965) 1
- 100) Schoen, D.
"Über die Gefahren bei der intravasalen Anwendung
jodhaltiger Kontrastmittel".
Med.Welt 1 (1962) 144 u. 200
- 101) Schoeniger, W.
"Eine mikroanalytische Schnellbestimmung von
Halogen in organischen Substanzen".
Mikrochem.Akta (1955) 123
- 102) Schoeniger, W.
"Die mikroanalytische Schnellbestimmung von
Halogenen und Schwefel in organischen Verbindungen".
Mikrochem.Akta (1956) 869

- 103) Schüssler, R.
"Ein einfaches Verfahren zum Nachweis kleinster
Mengen jodierter Röntgenkontrastmittel und
anderer organischer Jodverbindungen".
Fortschr.Röntgenstr. 98 (1963) 763
- 104) Schüssler, R.
"Untersuchungen über die Stabilität jodhaltiger,
wasserlöslicher Röntgenkontrastmittel unter der
Einwirkung von sichtbarem Licht, Ultraviolett
und radioaktiver Strahlung".
Strahlentherapie 122 (1963) 311
- 105) Schüssler, R.
"Über die Ursache der Nebenwirkungen jodierter
Röntgenkontrastmittel auf die Schilddrüse".
Verlag Urban und Schwarzenberg, München - Berlin,
Bd. 4 (1963) 258
- 106) Seyss, R.
"Zum Ausbleiben des Kontrastschattens bei der
Röntgenuntersuchung des Gallensystems".
Med.Welt (1963) 95
- 107) Shehadi, W.H.
"Newer Contrast Media for Use in Cholegraphy".
Acta radiol. 47 (1957) 349
- 108) Slingerland, D.W.
"Effects of an organic iodine compound (priodax)
on tests of thyroid function".
J.clin.Endocr. 17 (1957) 82
- 109) Spies, R., Trauer, W.
"Kritisches zum Bromsulphaleintest".
Wien.klin.Wschr. I (1956) 174

- 110) Tada, Y., Nakashima, K.
"A new dye for test of liver and biliary tract
function".
J.amer.med.Ass. 83 (1924) 1292
- 111) Taenzer, V.
"Das negative Cholecystogramm und seine klinische
Bedeutung".
Dtsch.med.Wschr. 89 (1964) 827
- 112) Taenzer, V., Koeppe, P.
"Vergleichende Untersuchungen mit etikettiertem
Biligradin und Bilivistan am Menschen".
Fortschr.Röntgenstr. 102 (1965) 538
- 113) Trebbin, U.
"Leberfunktion und Ausscheidung des Natriumsalzes
des Adipinsäure di-(-3-carboxy-2,4,6-trijod-
anilid)".
Inaugural-Dissertation FU Berlin 1954
- 114) Wildhack, R., Bohligh, H.
"Heterotope Biligrafinausscheidung und Leber-
funktion".
Fortschr.Röntgenstr. 91 (1959) 622
- 115) Winzer, K., Langecker, H., Junkmann, K.
"Zur Frage der Verträglichkeit von Nieren- und
Gallekontrastmitteln".
Ärztl.Wschr. 2 (1954) 950
- 116) Wisoff, C.P., Felson, B.
"An evaluation of biliary tract media".
Gastroenterology 31 (1956) 20
- 117) Witzgall, H., Trebbin, U.
"Biligrafinausscheidung im Harn als Chromo-
diagnostikum für die Leberfunktion".
Ärztl.Wschr. 1 (1955) 178

Lebenslauf

Am 14. 9. 1940 wurde ich als Sohn des evangelischen Pfarrers Walter Schian zu Oberglauche, Kreis Trebnitz, und seiner Ehefrau Maria, geb. Kegel, in Breslau geboren. Bis zum 21. 1. 1945 in Oberglauche wohnend, kamen wir durch die Kriegsereignisse im März 1945 nach Goseck, Ende 1945 durch Versetzung meines Vaters als Superintendent nach Belzig. Dort besuchte ich ab September 1947 die Volksschule.

Durch weitere Versetzung meines Vaters als Leiter evangelischer Krankenhausarbeit kamen wir August 1949 nach West-Berlin. Hier wurde ich nach weiterem Besuch der Volksschule im Herbst 1952 auf den humanistischen Zweig der Dreilinden-Schule umgeschult, an der ich nach Überwechselung auf den neusprachlichen Zweig am 1. 3. 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Am 2. 5. 1961 wurde ich an der medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert, an der ich am 19. 3. 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 24. 10. 1963 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Sommersemester 1962 war ich an der Universität in Köln immatrikuliert und studierte im Rahmen des Studentenaustausches Berlin-Bundesrepublik für zwei klinische Semester (SS 1964, WS 1964/65) erneut in Köln.

Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 22. September 1967 vor dem Prüfungsausschuß an der Freien Universität Berlin mit der Note - sehr gut - .

